UNIVERSITY OF TORONTO
3 1761 00837249 2

LIBRO EN HONOR

DE

D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

orph

PUBLICACIONES DE LA JUNTA PARA EL HOMENAJE A CAJAL

LIBRO EN HONOR

DE

(D.) S. RAMÓN Y CAJAL

TRABAJOS ORIGINALES DE SUS
ADMIRADORES Y DISCÍPULOS,
EXTRANJEROS Y NACIONALES

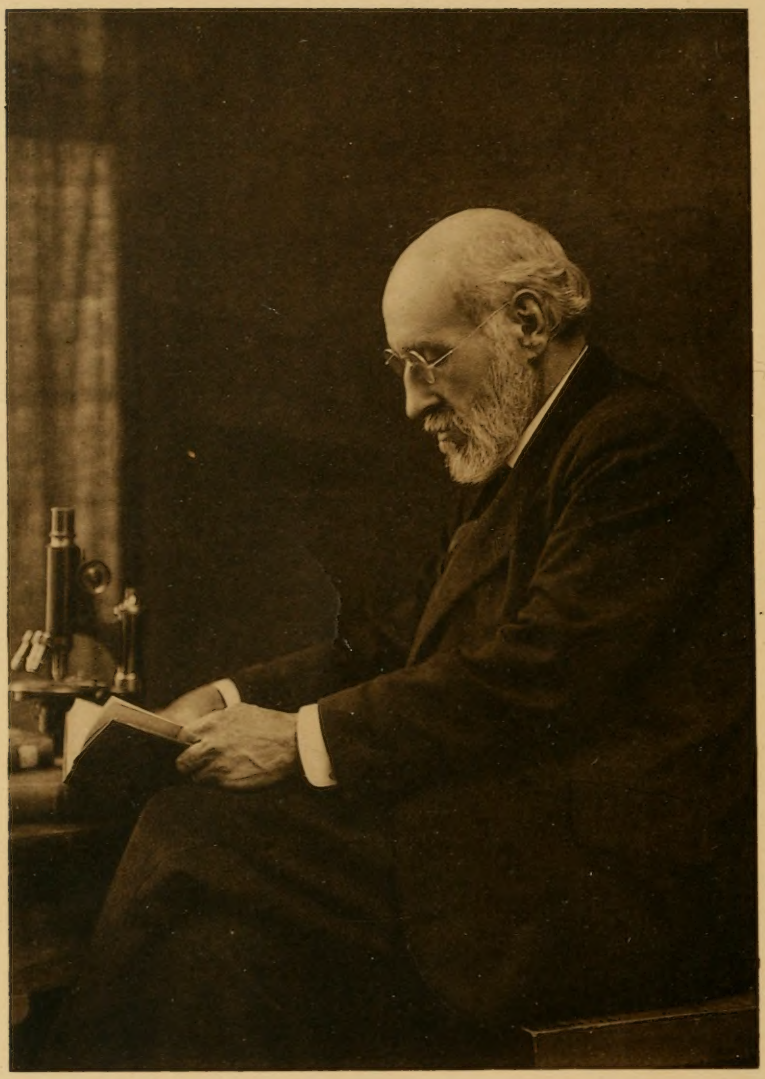
TOMO I

200948
1/3/26

MADRID, 1922

QH
9
L5
t.1

Jiménez y Molina-Impresores. Tel. 315 J.



PADRÓ

1 Mayo de 1922.

S. Ramón Cajal

AL cumplirse los setenta años de vuestro natalicio, cultivadores de las ciencias en todos los países, llevados del brazo fraternal de vuestros discípulos, os traen, en estos dos volúmenes, el testimonio de la consideración mundial a la magna obra que realizasteis. En sus páginas encontraréis alguno de los que contribuyeron simultáneamente al alumbramiento de misteriosas regiones del sistema nervioso; exploradores a quienes preparasteis la ruta; sabios amigos, extranjeros y nacionales; discípulos que por vuestras obras sintieron en su seno la llama de la investigación; otros que recibieron vuestros consejos o enseñanzas; algunos que os lo deben todo.

La lista es incompleta; si las dificultades de ejecución lo hubieran consentido, numerosísimos trabajos dispersos en volúmenes de Sociedades sabias, que llevan vuestro glorioso nombre como homenaje especial, hubieran venido a dar a esta publicación dimensiones fabulosas; y sin el tributo, casi siempre prematuro, a la temporalidad de la existencia, los nombres de Kölliker, Retzius, Van Gehuchten y Achúcarro, con otros muchos, hubieran figurado a la cabeza.

Finalmente, representamos a innumerables colaboradores anónimos que no pueden expresarse en el extraño lenguaje de la ciencia, pero que en alas de su entusiasmo y admiración formaron el caudal que ha permitido la realización de la idea.

En fecha tan solemne, recibid, Maestro, el testimonio del agradecimiento de todos y los votos fervientes por vuestra salud.

M. von Lenhossék.—Pedro Ramón y Cajal.—Charles Schaffer.—Frederick Mott.—Eugenio Tanzi.—C. S. Sherrington.—A. P. Dustin.—J. Boeke.—Umberto Rossi.—C. Judson Herrick.—J. Francisco Tello.—Ernesto Lugaro.—C. U. Ariëns Kappers.—P. del Río-Hortega.—M. G. Marinesco.—V. Babes.—Domingo Sánchez y Sánchez.—Emil Holmgren.—J. B. Johnston.—J. Havet.—Max Bielschowsky y Richard Henneberg.—Fernando de Castro.—J. Ramón y Fañanás.—G. Pittaluga.—José M. de Villaverde.—J. Nageotte.—R. Lorente de Nó.—Albrecht Bethe.—Manuel Bordás, Sch. P.—M. Athias.—Manuel Sánchez y Sánchez.—Pierre Marie.—José F. Nonídez.—C. v. Monakow.—F. Jiménez de Asúa.—A. Celestino da Costa.—Gonzalo R. Lafora.—Cécile y Oskar Vogt.—G. Marañón.—E. Veratti.—Augusto Pi Suñer—A. Prenant.—Gilo Leoz Ortín.—Cl. Regaud y Antoine Lacassagne.—Miguel Fernández.—Sadi de Buen.—Chr. Jacob.—R. Turró.—B. A. Houssay y J. T. Lewis.—F. Murillo.—Jacques Loeb.—Antonio de Gregorio Rocasolano.—R. Kraus.—O. Fernández y T. Garmendia.—P. Schiefferdecker.—Eduardo Hernández-Pacheco.—J. Mouriz.—J. Negrín.

TRABAJOS CONTENIDOS EN ESTA OBRA

TOMO I

M. von Lenhossék: Über den Sehnerv der Schlangen, pág. 1.
Pedro Ramón y Cajal: El cerebro de los batracios, pág. 13.
Charles Schaffer: Contributions à l'histopathologie de la névrologie, pág. 61.
Frederick Mott: The genetic origin of Dementia Praecox, pag. 73.
Eugenio Tanzi: A che servono gli axoni centrifughi sulle vie di senso?, pag. 93.
C. S. Sherrington: Note on the after-discharge of reflex centres, pág. 97.
A. P. Dustin: Sur les enclaves lipoïdiques du système nerveux central et les fonctions des plexus choroïdes, pág. 103.
J. Boeke: Zur innervation der quergestreiften Muskeln bei den Ophidiern. «Terminazioni a grappolo». Sympathische innervation, pág. 113.
Umberto Rossi: Le cosidette cellule nervose atipiche, le forme di continuità tra neuroni, la gigantocitosi della senilità e il loro probabile significato fisiologico, página 125.
C. Judson Herrick: Functional factors in the morphology of the forebrain of fishes, página 143.
J. Francisco Tello: Las diferenciaciones neuronales en el embrión del pollo, durante los cuatro primeros días de la incubación, pág. 205.
Ernesto Lugaro: Correlazione nervosa e correlazione umorale, pág. 259.
C. U. Ariëns Kappers: Phenomena of neurobiotaxis in the optic system, pág. 267.
P. del Río-Hortega: Constitución histológica de la glándula pineal.—I. Células parenquimatosas, pág. 315.
M. G. Marinesco: Du rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de la vie, página 361.
V. Babes: Quelques constatations faites sur la structure fine de la cellule nerveuse à l'occasion de la recherche du parasite de la rage, pág. 415.
Domingo Sánchez y Sánchez: Investigaciones sobre la histolisis de los centros nerviosos de algunos insectos y su influencia en las metamorfosis, pág. 421.
Emil Holmgren: Zur Kenntnis der Entwicklung der Geschmackorgane, pág. 455.
Adhesión del Prof. Johnston, pág. 475.
J. Havet: La structure du système nerveux des actinies. Leur mécanisme neuromusculaire, pág. 477.
Max Bielschowsky und Richard Henneberg: Zur Histologie und Histogenese der zentralen Neurofibromatose, pág. 505.
Fernando de Castro: Contribución al conocimiento de la inervación del páncreas, página 537.
J. Ramón y Fañanás: Alteraciones del retículo de Golgi en la rabia, pág. 565.
G. Pittaluga: Sobre el proceso de *cariosquisis* de los granulocitos neutrófilos y sobre la formación de los *pleocariocitos*, 579.
José M. de Villaverde: Las conexiones córticotalámicas de algunas áreas del cerebro del conejo, 591.

TOMO II

J. Nageotte: Sur la réhabitation et la reviviscence du tissu conjonctif lâche dans les greffes mortes, pág. 1.
R. Lorente de Nó: Contribución al conocimiento del nervio trigémino, pág. 13.
Albrecht Bethe: Zur Theorie und Praxis der Verheilung durchtrennter Nerven, página 31.
Manuel Bordás, Sch. P.: El problema de la reducción cromática en la espermatogénesis de *Dendrocœlum lacteum* Oerst, pág. 37.

M. Athias: Études histologiques sur la grefie ovarienne, pág. 79.
Manuel Sánchez y Sánchez: Algunas ideas nuevas acerca de los celentéreos, página 119.
Pierre Marie: Études sur les troubles de la sensibilité dans les syndromes thalamiques, pág. 129.
José F. Nonídez: Estudios sobre las gónadas de la gallina.—II. El tejido intersticial del ovario, pág. 137.
C. v. Monakow: Eine neue Form von Dysgenesie der Plexus choroidei laterales; als morpholog. Basis der Dementia praecox (Katatonie). (Beitrag zur Phatologie u. Physiologie der Plex. choroidei), pág. 159.
F. Jiménez de Asúa: Sobre el origen de las células eosinófilas del tejido conectivo, página 197.
A. Celestino da Costa: Amnios et bouton embryonnaire, pág. 215.
Gonzalo R. Lafora: Corea y atetosis experimental. (Nota preliminar), pág. 261.
Cécile und Oskar Vogt: Pathoarchitektonik und psychotische Erkrankungen, página 265.
G. Marañón: Contribución al estudio de la acción emotiva de la adrenalina, página 291.
E. Veratti: Sulla interna struttura di alcuni elementi ghiandolari, pág. 311.
Augusto Pi Suñer: Sensibilidad interna y sensibilidad trófica, pág. 337.
A. Prenant: Sur l'histogénèse de l'émail dentaire, pág. 349.
Galo Leoz Ortín: Teoría vascular y génesis de la miopia, pág. 357.
Cl. Regaud et Antoine Lacassagne: De l'influence du fixateur sur la colorabilité des granulations des mastocytes, pág. 375.
Miguel Fernández: Sobre la histogénesis y filogenia de la carapaza ósea de los desdentados, pág. 385.
Sadí de Buen: Nuevos datos para la distribución geográfica de algunas enfermedades parasitarias en España, pág. 407.
Chr. Jacob: Sobre tumores teratogénicos del cerebro. (A propósito de un teratoma del conducto de Sylvio), pág. 415.
R. Turró: Origen y naturaleza de las diastasas bacteriolíticas, pág. 433.
B. A. Houssay y J. T. Lewis: Importancia respectiva de la corteza y de la médula suprarrenal, pág. 455.
F. Murillo: La anaerobiosis del neumococo Fränkel-Weichselbaum, pág. 469.
Jacques Loeb: Potential diferences and coagulation of collodion particles in aqueous suspensions, pág. 473.
Antonio de Gregorio Rocasolano: Sobre el poder catalítico de los catalizadores coloidales, pág. 479.
R. Kraus: O estado actual dos nossos conhecimentos sobre os virus filtraveis e invisiveis, pág. 487.
O. Fernández y T. Garméndia: Producción de ermentos oxidantes, pág. 501.
P. Schiefferdecker: Ueber ein Bildwerk aus der Urzeit, pág. 515.
Eduardo Hernández-Pacheco: La vida de nuestros antecesores paleolíticos, según los resultados de las excavaciones en la caverna de la Paloma (Asturias), página 539.
J. Mouriz: Modo de vencer una dificultad técnica en la reacción Wassermann, página 569.
J. Negrín: El papel de los adrenes en las glucosurias de origen bulbar, pág. 577.

ÜBER DEN SEHNERV DER SCHLANGEN

VON

M. VON LENHOSSÉK

BUDAPEST

Wer den Bau des Sehnerven nur von Säugern, Vögeln und Amphibien kennt, wird gewiss nicht wenig erstaunt sein beim Anblick eines mikroskopischen Durchschnittes aus dem Sehnerv einer Schlange, gleichwohl, ob der Sehnerv auf dem Längsschnitt oder dem Querschnitt vorliegt. Statt des gewöhnlichen Baues, der bekanntlich durch isoliert verlaufende markhaltige, teilweise auch marklose Fasern und dazwischen eingelagerte sternförmige Gliazellen und bindegewebige Scheidewände charakterisiert ist, erkennen wir hier auf dem Längsschnitt (Fig. 1) eine Zuzammensetzung aus einer verhältnissmässig geringen Zahl breiter, scharf gegen einander abgesetzter protoplasmatischer Bänder, die in der Mitte eine Kernreihe erkennen lassen und in deren peripherischen Teilen, also intraprotoplasmatisch, die Nervenfasern als feine, wellige Fäden verlaufen. Nicht minder überraschend als die Längsschnitte, stellen sich die Querschnitte (Fig. 2) des Sehnerven dar: der Schnitt besteht aus einer Anzahl breiter, polygonaler, rundlicher oder elliptischer Felder, vergleichbar den Querschnitten der quergestreiften Muskelfasern; in diesen erkennen wir als peripherischen Kranz die feinen, punktförmigen Durchschnitte der Nervenfasern, während die Mitte des Bandes aus Protoplasma und eingebetteten Kernen besteht.

Es ist höchst auffallend, dass wir diesen merkwürdigen Bau des Sehnerven von den Reptilien nur bei den Schlangen antreffen. Ich habe mich durch eigene Untersuchungen überzeugen können, dass bei den Eidechsen und Schildkröten der Sehnerv nach dem gewöhnlichen allgemeinen Typus gebaut ist; bezüglich der Krokodilier stehen mir keine eigenen Erfahrungen zu Gebote, doch entnehme ich der Darstellung *Studnička*'s, dass sich bei diesen der Sehnerv nicht anders als bei den Sauriern verhält. Auch bei den Amphibien finden wir nichts Aehnliches.

Dagegen begegnen wir bei einzelnen Fischen Verhältnissen, die mehr oder weniger an die bei den Schlangen vorhandenen erinnern. In Ermangelung eigener Erfahrungen stütze ich mich auf die Mitteilungen *Deyl*'s und *Studnička*'s. Ganz übereinstimmend mit dem geschilderten Bau scheint von den bisher darauthin untersuchten Fischen nur der Sehnerv

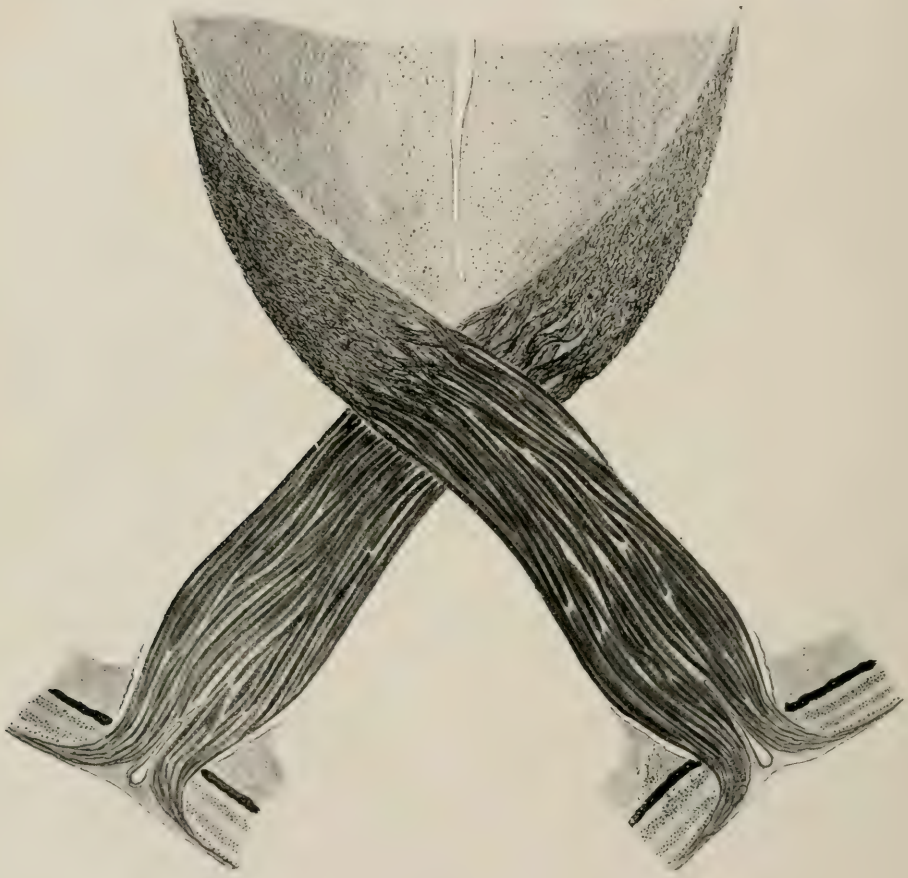


Fig. 1.

des zu den Dipnoern gehörigen Ceratodus beschaffen zu sein; bei einigen anderen Fischen finden sich aber immerhin Anklänge an diesen Bau, wobei es sich aber aus den bisher vorliegenden Untersuchungen nicht mit Bestimmtheit entnehmen lässt, inwieweit die Verhältnisse in Bezug auf das Wesentlichste, nämlich auf den intraprotoplasmatischen Verlauf der Opticusfasern, ähnlich liegen wie bei den Schlangen.

Als erster, der dieses Verhalten des Nervus opticus der Schlangen beobachtet haben mag, ist wohl *Deyl* [1] zu bezeichnen. Eine unmittelbar hierauf bezügliche Aeusserung dieses Forschers liegt allerdings nicht vor, doch können wir dies indirekt aus einer Bemerkung *Deyl*'s schliessen, die sich in der den Sehnerv der Fische behandelnden ausführlichen Mitteilung dieses Forschers findet. Dort heisst es von Syngnathus, der Sehnerv desselben sei nach Art eines Kabels in selbständige Bündel geteilt, ähnlich dem Sehnerven des Tropidonotus. Der in Aussicht gestellte 2. Teil der im Jahre 1895 veröffentlichten Deylschen Arbeit, der

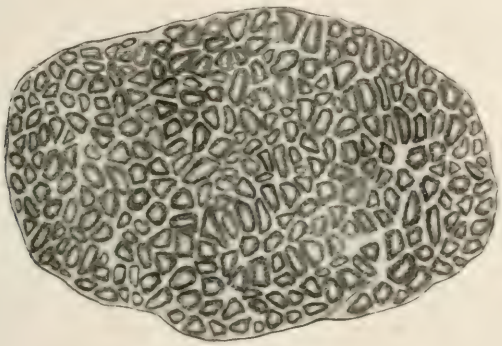


Fig. 2.

unter Anderem auch den Sehnerv der Reptilien behandelt hätte, ist meines Wissens bisher nicht erschienen. Bezüglich Syngnathus möchte ich bemerken, dass *Studnicka*, unter dessen Untersuchungsmaterial auch dieser Fisch angeführt wird, über denselben nichts besonderes zu bemerken hat und von dessen Sehnerv auch keine Abbildung giebt.

Studnička [2] schildert in seiner kurzen aber inhaltsreichen opticusarbeit, die sich auf alle Klassen der Wirbeltiere erstreckt, den Bau des Sehnerven der Reptilien, gestützt auf die Untersuchung von Tropidonotus und Coronella, folgendermassen. Die von der Pia mater ausgehenden Scheidewände teilen den Sehnerv in selbständige, parallel verlaufende Bündel, ähnlich wie bei Ceratodus. Die Gliazellen ordnen sich nicht zwi-

[1] J. Deyl, «Zur vergleichenden Anatomie des Sehnerven.» *Bulletin internat. de l'Académie des Sciences de Prague*, 1895, S. 41.

[2] F. K. Studnička, «Untersuchungen über den Bau des Sehnerven der Wirbeltiere.» *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaften.* Bd. 31, 1998, S. 1.

schen diesen Bündeln an, sondern innerhalb derselben, in Form axialer Zellreihen. Dieses Verhalten trete übrigens erst von einem gewissen Zeitpunkt der ontogenetischen Entwicklung in die Erscheinung, bis dahin unterscheide sich der Sehnerv der Schlangen seinem innern Bau nach durch nichts von dem der Eidechsen. Diese Bechreibung ist im Ganzen und Grossen als zutreffend zu bezeichnen, doch scheint sie in einer Beziehung das Wesentliche nicht zu treffen. Nach dem Autor orden sich die Nervenfasern mantelartig um eine aus Gliazellen bestehende Zellsäule an. In Wirklichkeit liegen aber die Opticusfasern nicht mantelartig um die Zellsäule, sondern innerhalb der Zellsäule oder richtiger des Gliasyncytiums selbst, und zwar in der peripherischen Zone derselben, also nicht periprotoplasmatisch, sondern intraprotoplasmatisch.

In dem 1913 veröffentlichten Werke von *V. Franz* [1] worin das Sehorgan der Wirbeltiere zusammenfassend behandelt wird, wird des Sehnerven der Schlangen ebenfalls mit einigen Worten Erwähnung getan, doch ist aus der Darstellung ersichtlich, dass die angeführten Angaben nicht auf selbständigen Untersuchungen, sondern nur auf den Mitteilungen von Deyl und Studnička beruhen.

Meine Untersuchungen wurden an den hier am Orte am leichtesten zugänglichen Schlangen, nämlich an Tropidonotus und Coluber angestellt. Ausser den gewöhnlichen Färbungen, Haematoxylin, Van Gieson, habe ich mich der Weigert'schen Markscheidenfärbung bedient, mit der ich bald nachweisen konnte, dass die Mehrzahl der innerhalb der protoplasmatischen Bänder verlaufenden Nervenfasern von einer zarten Markscheide umhüllt ist. Es handelt sich also nicht etwa um «Neurofibrillen», sondern um vollgültige Nervenfasern. Es ist sehr wohl möglich, dass in Wirklickeit nicht nur die Mehrzahl, sondern alle Fasern markhaltig sind und dass nur ein partielles Misslingen der Färbung einen Teil der Fasern als marklos erscheinen lies. Die Hauptmethode aber, der ich mich bediente, war nicht die Weigert'sche Färbung, sondern die herrliche Ammoniak-Silbermethode Ramón y Cajal's, die die Nervenfasern trefflich zum Vorschein brachte und überhaupt die erschöpfendsten Aufschlüsse über den so merkwürdigen Bau des Sehnerven der Schlangen lieferte.

Der geschilderte Bau kommt übrigens nicht dem ganzen Sehnerven, von seinem retinalen Ursprunge bis zum Gehirne zu. Wenn wir vom Ge-

[1] V. Franz, Sehorgan, in A. Oppel, *Lehrb. d. vergl. mikrosk. Anatomie d. Wirbeltiere.* Jena, 1913, S. 320.

hirn ausgehen, so leitet er sich erst vom Chiasma opticum ein. Im Bereich des Tractus opticus (Fig. 1) herrscht noch der gewöhnliche Bau zentraler Faserbahnen; erst in den distalen Teilen des Chiasma treten die breiten plasmatischen Bänder auf, in die sich nun die bis dahin frei verlaufenden Nervenfasern einbetten. Diese Umwandlung hängt allem Anscheine nach damit zusammen, dass sich von diesem Punkte an zu dem lediglich aus Gliazellen und Gliafasern bestehenden Stützgerüst nun auch feine bindegewebige, von der Pia mater ausgehende Scheidewände hinzugesellen. Diese zarten Scheidewände trennen die plasmatischen Zylin-

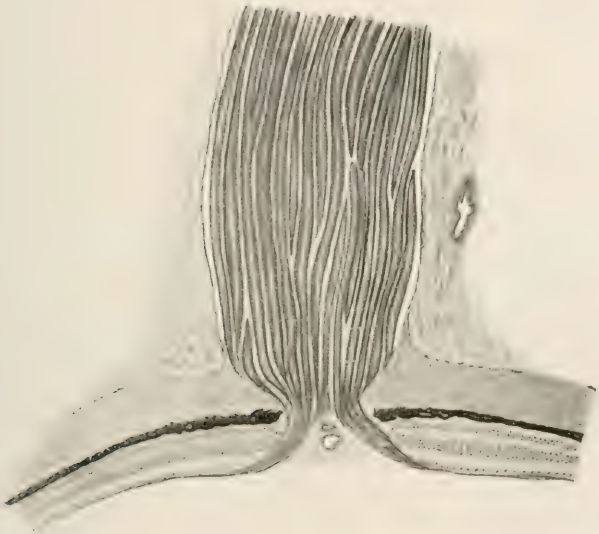


Fig. 3.

der von einander. Dass zwischen den beiden Dingen tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht, erkennen wir daran, dass an der Stelle, wo die Pialsepta wieder aufhören, auch die geschilderte Anordnung ihr Ende erreicht. Diese Stelle ist die Papilla nervi optici (Fig. 3). Mit den vordersten Querbündeln der Lamina cribosa verschwinden auch die Zylinder Die Vorbereitungen dazu leiten sich schon früher, schon von der hinteren Grenze der Sclera ein. Wir sehen zunächst, dass die rein protoplasmatische Achse der Bänder mitsammt den eingebetteten Kernen aufhört; dadurch verschmälern sich die Bänder beträchtlich und weisen nun in ihrem ganzen Durchschnitt Nervenfasern auf. Natürlich muss sich dadurch der Sehnerv verschmälern; wir sehen in der Tat eine starke Verjüngung an

dem die Sclera durchsetzenden Abschnitt des Sehnerven. An der inneren Grenze der Lamina cribrosa hören die plasmatischen Zylinder unter Zuspitzung völlig auf, die Opticusfasern treten nun frei aus dem Syncytium hervor. Ihre Bündelchen weisen eine leicht geflechtartige Anordnung auf und weichen dann trichterförmig auseinander; die so entstehende Excavation wird ausser der Arteria und Vena centralis von einem aus Gliagewebe bestehenden kegelförmigen Polster ausgefüllt. Zwischen den nun frei verlaufenden Nervenfasern tauchen wieder freistehende Astrozyten auf.

Es ist klar, dass die Gegenwart der Pialscheidewände keine völlige Erklärung für die Bildung der Zylinder in sich schliesst. Diese Scheidewände sind auch im Sehnerv anderer Tiere, und noch dazu vielfach in viel stärkerer Entwickelung vorhanden, ohne dass es zur Bildung ähnlicher plasmatischer Bänder käme.

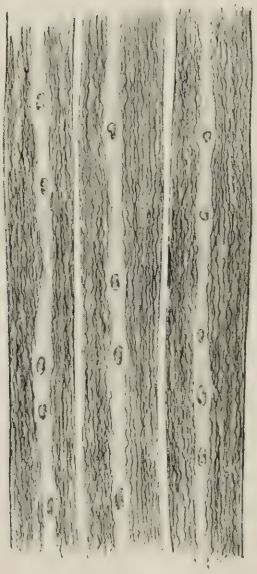


Fig. 4.

Die genannten Scheidewände sind übrigens so zart, dass man sie schon aus diesem Grunde nur mit einem gewissen Vorbehalt als eigentliche Urheber des geschilderten Baues verantwortlich machen kann. An den Silberpraeparaten sind sie überhaupt kaum zu sehen, hier scheinen die Zylinder wie durch leere Spalten von einander getrennt. Sie treten nur an den Van Gieson'schen Praeparaten in die Erscheinung als ausserordentlich feine, mit dem sauren Fuchsin blassrot gefärbte Linien, die da und dort mit einem länglichen, schmalen, mit Haematoxylin auffallend stark färbbaren Bindegewebskern besetzt sind.

Die Zahl der Zylinder nimmt vom Chiasma zum Auge ab, da einzelne Zylinder unter spitzem Winkel zu breiteren Bändern miteinander verschmelzen. Unmittelbar am Chiasma zählte ich auf dem Querschnitt 370 Zylinder, dicht hinter dem Auge nur mehr 210; auf dem Längschnitt erwies sich deren Zahl am ersterer Stelle als 27, am Bulbus als 16. Ihr Verlauf ist ganz gestreckt, ihre Grenzen glatt.

Die einzelnen Zylinder erscheinen auf dem Querschnitt zumeist von polygonaler Form, offenbar infolge des gegenseitigen Druckes, seltener rundlich oder elliptisch. Trifft der Querschnitt gerade die Stelle, wo sich

zwei Längszylinder vereinigen, so erhalten wir das Bild einer sich teilenden, eingeschnürten Zelle oder eines länglichen Ovals.

Die in der Achse der Zylinder angebrachten Kerne sind klein, rundlich, schwach färbbar. Wie schon erwähnt, ordnen sie sich in einer fast zusammenhängenden Reihe an (Fig. 4), doch stehen sie niemals in unmittelbarer Berührung miteinander. An den meisten Stellen stehen sie einzeln der Länge nach, stellenweise findet man zwei oder drei Kerne nebeneinander in derselben Querebene. In der Fig. 20 der Studnička'schen Arbeit sind in den Querschnitt je eines Zylinders 3-8 Kerne nebeneinander hineingezeichnet; dies stimmt mit meinen Beobachtungen nicht überein. An den Silberpraeparaten sind die Kerngrenzen nur schwach zu erkennen, nur das gefärbte Kernkörperchen tritt deutlich hervor. Zellgrenzen sind nicht wahrzunehmen.

Fig. 5.

Das axiale faserlose Plasmagebiet, das die Kerne in sich schliesst, erscheint auf dem Querschnitt von unregelmässiger Gestalt (Fig. 5), oft sternförmig, da es protoplasmatische Scheidewände Zwischen die Nervenfaserbündelchen peripheriewärts entsendet, wodurch die Nervenfasergruppen oft eine radiäre Anordnung annehmen. Der Querschnitt des Gliaplasmodiums bietet daher ein Bild, das einigermassen an das Querschnittsbild einer Herzmuskelfaser eines Säugers erinnert; natürlich ist der Plasmodiumquerschnitt von viel grösserem Umfang. Eine scharfe Grenze lässt sich keineswegs ziehen zwischen dem axialen Plasmagebiet und der äusseren faserhaltigen Schichte. Der ganze Zylinder ist bestimmt ein gemeinsames Plasmodium, das Protoplasma umhüllt sicher auch die Nervenfasern; es kann keine Rede davon sein, dass sich in der Mitte eine Zellsäule befinde, die oberflächlich von einem Mantel von Nervenfasern bedeckt werde.

Die geschildeten Verhältnisse sind is zweifacher Hinsicht von Interesse. Zunächst ist es in vergleichend-anatomischer und phylogenetischer Hinsicht beachtenswert, dass der Sehnerventypus der Schlangen abwei-

chend ist von dem der übrigen Reptilien und sich mehr dem Typus einzelner Fische, besonders Ceratodus, anschliesst. Es liegt hier offenbar ein primitiverer Typus vor als bei den anderen Reptilien.

Ein zweites, höheres Interesse knüpft sich an das geschilderte Verhalten vom neurohistogenetischen Standpunkt. Die Tatsache, dass hier die Opticusfasern imnerhalb des Protoplasmas ektodermaler Stützzellen verlaufen, könnte als Beweis herangezogen werden für die intraprotoplasmatische Entwicklungsweise der Nervenfasern.

Die heutige jüngere Generation kann sich wohl keine richtige Vorstellung mehr bilden von den Kämpfen, die im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts durchgekämpft werden mussten, um die heute wohl schon allgemein anerkannte Lehre von der Entwicklung der Nervenfasern durch Auswachsen aus den Neuroblasten zum Siege zu verhelfen. Sie hatte einen schweren Stand gegenüber der von *Hensen* rein auf spekulativem Wege aufgestellten und selbst von einem Forscher wie *Gegenbaur* unterstützten Lehre, derzufolge die Nervenfasem aus einer kettenartigen Verschmelzung einer grösseren Anzahl von nervenbildenden Zellen entstehen. An der Spitze dieser Kämpfer stand neben *His*, dem grossem Embryologen, vom Anfang der 90-er Jahre an *Ramón y Cajal*. Die Golgische Methode, an Embryonen angewendet, lieferte in dieser Hinsicht Bilder von einer Klarheit, und Präzision, die nichts zu wünschen übrig liess, und die bei Unbefangener Beurteilung schon an sich vollkommen genügen hällen müssen, um die Frage endgültig zu entscheiden. Die Cajal'sche Entdeckung der Wachstumskeulen ermöglichte eine sichere Diagnose des freien Endes der vorwachsenden Nervenfasern. Die merkwürdige, völlig unmotivierte Animosität und das Misstrauen, das zu jener Zeit vielfach der Golgischen Methode und ihren Ergebnissen entgegengebracht wurde, verhinderte jedoch lange die allgemeine Anerkennung der mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse und so auch der Vorwachsungslehre. Erst nachdem *Harrison* und nach ihm Andere das Vorwachsen der jungen Nervenfasern in den Gewebekulturen von Froschembryonen und Hühnerembryonen *(Levi)* als direkten Vorgang beobachtet hatten, mussten auch die letzten Zweifel verslummen, und so kann heute die Frage als vollkommen erledigt, dass heisst im Sinne der Auswachsungslehre endgültig entschieden gelten. Immer noch aber gilt als offene Frage die Alternative, ob die vorwachsenden Nervenfasern frei zwischen den Embryonalzellen ihren Weg nehmen, oder, wie *Held* meint (1909), die protoplasmatischen Verbindun-

gen der embryonalen Zellen als Wachstumsbahn benützen. Ich verweise in dieser Hinsicht auf eine erst kürzlich erschienene Arbeit *Cajal's* [1], worin diese Frage ausführlich behandelt wird, und worin sich Cajal mit Bestimmtheit für das freie Wachstum erklärt. In einer 1910 veröffentlichten Arbeit [2] habe ich mich ebenfalls in diesem Sinne ausgesprochen und auch versucht, die der Heldschen Lehre zu Grunde liegenden Beobachtungen von diesem Standpunkte zu erklären.

Der Sehnerv ist eine der günstigten Stellen, um die Entwicklung der Nervenfasern durch Vorwachsen zu studieren. Der erste, der das Heranwachsen der Opticusfasern vom Auge zum Gehirn behauptet hat, ist *W. Müller* (1874) doch beruhte seine Behauptung lediglich auf theoretischen Erwägungen. Die ersten positiven Beobachtungen in diesem Sinne knüpfen sich an *Keibel*'s Namen, der in Jahre 1889 an Reptilienembryonen das zentripetale Wachstum der Fasern des Sehnerven feststelle. Dank den an Embryonen von Fischen, Reptilien, Vögeln und Säugetieren angestellten Untersuchungen von *His* (1890), *Froriep* (1891), *Asheton* (1893), *Robinson* (1896) und *Szily* (1912); steht es heute fest, dass die Nervenfasern des Sehnerven mit Abrechnung der von *Cajal* entdeckten Zentrifugalfasern aus der Nervenzellen der Retina hervorgehen und in der Leitbahn des Augenblasenstieles nach dem Gehirn hin wachsen.

Doch wiederholt sich auch hier wieder die aktuelle Streitfrage der Histogenese der Nervenfasern: nehmen die zentralwärts wachsenden Opticusfasern *zwischen* den Ektodermzellen des Augenstieles ihren Weg, oder brechen sie sich durch das Protoplasma dieser Zellen Bahn? Die Mehrzahl der Autoren hat sich, mit *His* an der Spitze, für die erste Auffassung erklärt, während sich ausser *Held*, *Krückmann* (1909) und *Seefelder* (1910), zur zweiten Auffassung bekannt haben. Eine Mittelstellung nimmt *Pes* (1906) ein. Nach diesem Autor treten die Fasern durch die Zellen des Sehstieles hindurch, doch ist dies kein eigentliches Zellmaterial mehr, sondern ein aus zerfallenen Kernen bestehender Detritus. Merkwürdigerweise aber geht dieser Detritus nicht wie man meinen sollte, zu

[1] S. Ramón y Cajal, *Algunas observaciones contrarias a la hipótesis syncytial de la regeneración nerviosa y neurogénesis normal.* Trabajos del Lab. de Inv. Biol. Tomo XVIII, 1921, pág. 275.

[2] M. v. Lenhossék, *Ueber die physiologische Bedeutung der Neurofibrillen. Anatomischer Anzeiger*, Bd. 36, 1910.

Grunde, sondern bleibt erhalten und bildet den Hauptbestandteil des Protoplasmas, das die Schnervenfasern später einscheidet.

Die letzte hierhergehörige Mitteilung ist die interessante Arbeit meines Landsmannes *A. von Szily* [1]. Der Autor untersuchte die Frage an Kaninchenembryonen. Seine Forschungen bestätigen zunächst das zentripetale Wachstum der Fasern; die Ergebnisse lauten im Ganzen und Grossen im Sinne des interzellulären, freien Vorwachsens derselben. In den Einzelheiten aber erfahren wir ganz neue Tatsachen. Lange schon vor dem Hervorspriessen der Sehnervenfasern aus den Retinazellen entstehen ihm Augenstiel durch Zerfall der Ektodermzellen bestimmt angeordnete Längskanäle, und in diese wachsen dann die Opticusfasern wie in praeformierte und ihren Verlauf bestimmende Bahnen hinein.

Die am Sehnerven der Schlangen ermittelten Tatsachen scheinen auf den ersten Blick für ein intrazelluläres Wachstum zu sprechen, da wir beim entwickelten Tier die Fasern bestimmt im Innern des Gliaplasmodiums antreffen. Doch kommt hier die wichtige Angabe Studnička's in Betracht, derzufolge an jungen Tieren von dieser Anordnung noch nichts zu sehen ist, vielmehr die Nervenfasern noch einzeln und frei verlaufen. Es kann demnach nicht zweifelhaft sein, dass wir hier einen sekundären Zustand vor uns haben. Offenbar laufen die Fasern erst selbständig, ebenso, wie sie es später cerebralwärts vom Chiasma und in der Retina tun, und erst später erfolgt ein Umwachsen der Faserbündel durch die inzwischen umgruppierten Gliazellen, ähnlich, wie bekanntlich auch die peripherischen Nervenfasern erst sekundär von den Lemmoblasten, die ich nach wie vor für Produkte der Ganglienanlagen, also für ektodermaler Herkunft halte, umscheidet werden. Näher noch ist die Analogie mit den Verhältnissen der sympathischen Geflechte. Auch in diesen laufen die Fasern anfangs nackt und werden erst später von einem Schwann'schen Syncytium umwachsen, u. zw. nicht immer einzeln, sondern es werden teilweise ganze Bündel von Fasern gemeinsam umhüllt, wodurch infolge des gegenseitigen Taüschverkehrs der Faserbündel der Anschein eines Netzwerkes entstehen kann.

Ich schliesse diese kurze Mitteilung mit dem Bedauern, dass ich, seit Jahren mit anderweitigen Arbeiten beschäftigt, nur einen so geringen

[1] A. v. Szily, *Ueber die einleitenden Vorgänge bei der ersten Entstehung der Nervenfasern im Nervus opticus.* v. Graefe's *Archiv. f. Ophthalmologie.* Bd. 81, 1912, S. 67.

Beitrag zu diesem Festband liefern konnte. Meine Arbeit steht weder dem Unfang, noch dem Inhalt nach in richtigem Verhältniss zu der Unbegrenzten Verehrung, die ich unserem unsterblichen Meister, dem grossem Reformator der Nervenhistologie zolle. Möge es ihm vergönnt sein, in ungeschwächter körperlicher und geistiker Rüstigkeit noch viele Jahre die Wissenschaft, die er so mächtig gefördert hat, durch neue Entdekkungen zu bereichern.

Resumen.

El nervio óptico de las serpientes aparece, tanto en los cortes longitudinales (fig. 1) como transversales (fig. 2), compuesto de un número relativamente pequeño de anchas bandas protoplásmicas, claramente separadas unas de otras, que en el centro ofrece una fila de núcleos y en la periferia, pero dentro del protoplasma, las fibras nerviosas como hilos finos y ondeados (figs. 3 y 4). Las fibras nerviosas presentan una fina envoltura mielínica, de modo que no son neurofibrillas, sino completas fibras nerviosas. Este aspecto se muestra desde la parte distal del quiasma hasta la papila. En ambos extremos, las bandas se apuntan y después de perder el eje protoplásmico y nuclear, se continúan con el sincitio neuróglico. La estructura del nervio óptico separa a las serpientes de los demás reptiles y las aproxima a algunos peces, especialmente al *Ceratodus*, constituyendo un tipo primitivo.

Pudiera creerse que esta marcha intraprotoplasmática de las fibras ópticas constituye una demostración del crecimiento intraprotoplasmático de las fibras nerviosas. Las observaciones de Studnicka en los reptiles demostraron que al principio del desarrollo se comportaban del mismo modo todos ellos, creciendo libremente las fibras y tratándose, sin duda alguna, de un estado secundario.

EL CEREBRO DE LOS BATRACIOS

POR

PEDRO RAMÓN Y CAJAL

En publicaciones anteriores (1) hemos dado a conocer algunos hechos anatómicos, logrados en nuestras investigaciones de los centros cerebrales de los anfibios (rana esculenta) mediante la aplicación del método de Golgi-Cajal. En lo concerniente a la morfología general de estos órganos, nuestras investigaciones se han reducido a comprobar los resultados consignados en los importantes trabajos de Reisner (2), Stieda (3), Fulliquet (4), Bellonci (5), Schulgin (6), H. Rabl-Ruckhard (7), Koppen (8), Osborn y sobre todo los de Edinger (9).

En este trabajo nos proponemos exponer sucintamente todo lo que hemos publicado hasta el presente, adicionando algunos pormenores, fruto de ulteriores investigaciones.

Como ya lo han hecho constar algunos observadores, el cerebro de la rana, aunque de organización sencilla, presenta signos de una diferenciación evidente, ofreciendo en determinadas regiones variaciones muy claras, no solamente bajo el aspecto morfológico, sino también desde el punto de vista de su constitución elemental.

La figura 1.ª, que representa un corte frontal de una vesícula cerebral pasando un poco por delante de la comisura anterior, y, por consiguiente, por delante de la soldadura de los hemisferios, muestra bastante bien las diversas regiones que, a nuestro entender, pueden reconocerse en estos órganos. Se ve que la pared externa, o segmento vesicular externo, está dividido en dos regiones: una, *superior*, o corteza propiamente dicha, y la otra, *inferior*, o cuerpo estriado (fig. 1.ª, *A* y *B*).

La región superior de esta pared, que se continúa insensiblemente hacia arriba con el ángulo dorsal, presenta una capa celular profunda, *zona piramidal*, y otra *molecular*, periférica, bastante ancha. La formación piramidal termina por abajo, al nivel próximamente de la región media

de este segmento externo, mediante una prolongación que se encorva hacia afuera, desvaneciéndose en la zona molecular (fig. 1.ª, *R C.)*

Dicha prolongación de la zona piramidal, que nosotros hemos denominado *región curva*, marca el límite separatorio entre la corteza propiamente dicha y el cuerpo estriado o *ganglio basal*. A este nivel se observa en la superficie externa un surco que recorre en sentido caudal todo el hemisferio y que corresponde a la *fobea límbica* de los demás vertebrados. En los batracios es poco aparente esta depresión. Además, corre en sentido paralelo a la fobea otro surco, por la superficie interna de la corteza, que indica interiormente, aunque con poca precisión, los límites de los dos centros cerebrales externos.

La *región inferior del segmento externo*, comprendida entre la corteza y el *ángulo ventral*, encierra abundantes células dispuestas irregularmente en hileras superpuestas y transitando entre ellas las fibras del *fascículo basal* o *fascículo cerebral externo*. Según H. Rabl-Ruckhard (7) y van Gehuchten (11), esta región representa al cuerpo estriado de los demás vertebrados, opinión que nosotros aceptamos también, aunque con la salvedad ya expuesta en anteriores publicaciones, de que en los batracios la región del epiestriatum, que tanto contribuye al desarrollo total del cuerpo estriado en los reptiles y las aves, se encuentra formando parte, a nuestro entender, del ganglio inferior del septum. Creemos que Edinger tiene idéntica opinión sobre este particular.

La pared interna de las vesículas, mucho más espesa que la externa, presenta dos eminencias salientes en el interior del ventrículo. La *superior*, que recuerda al *septum* de los mamíferos y reptiles, o *ganglio dorsal del septum*, ha sido considerada homóloga a la *lámina del fornix* por algunos anatómicos, y corresponde de hecho a la *precomisural área*, que G. Eliot Smith (12) encuentra ya en los reptiles. Parécenos denominación más acertada la de ganglio superior del septum, en atención a su especial constitución y a las múltiples conexiones que guarda con diversos sistemas fibrilares. Encierra esta región numerosas células, de tamaño más grande que las pirámides cerebrales, uniformemente distribuídas y sin tendencia a formar grupos (fig. 1.ª, *C*).

Por debajo de este territorio se encuentra una estrecha zona molecular, oblicua de abajo arriba y de dentro afuera, la cual forma una verdadera línea divisoria entre la porción superior y la inferior del septum, como pone de manifiesto la figura 1.ª Esta línea separatoria, ya mencio-

nada por algunos anatómicos, entre los que debemos notar a Botazi, que la ha señalado con precisión, fué designada por nosotros en anteriores publicaciones con la denominación de *zona limitante*. Esta línea está for-

Fig. 1.ª—Corte frontal de la vesícula anterior: *A*, corteza cerebral o región superior externa del cerebro; *B*, región inferior o ganglio basal; *C*, región superior o ganglio dorsal del tabique; *D*, región inferior del segmento cerebral interno; *f. b.*, fascículo basal; *r. c.*, región curva de la corteza; *z. i.*, zona interna.

mada por las fibras más inferiores del cuerpo calloso y comienza siempre en la región ventricular, al nivel del surco interno, para terminar en la superficie interhemisférica, en las proximidades del surco medial (figura 1.ª, *C p*).

El abultamiento inferior del segmento cerebral interno únese con el ganglio estriado mediante el ángulo ventral del cerebro. Forma esta masa gris inferior una eminencia intraventricular redondeada, que fué llamada *epistriatum* por Edinger. Las células de este territorio se disponen irregularmente, formando agrupaciones de varios elementos, principalmente en las proximidades del ventrículo y superficie interhemisférica. La región central de este ganglio muestra pocos elementos celulares y da alojamiento al haz de proyección, denominado *cortico-medialis*.

La disposición agrupada de los corpúsculos nerviosos de este ganglio es un carácter especial que se observa también en los centros estriados de los reptiles y aun mamíferos (fig. 1.ª, *D*).

Colindando con la parte interna y superior de este último centro, obsérvase un territorio celular de forma prolongada, habitado por agrupaciones irregulares de células. El límite dorsal de este territorio está formado por el surco interno del tabique, pero el inferior se confunde insensiblemente con la región olfativa basal. En el interior de esta formación celular penetran pocas fibras del fascículo *cortico-medialis*, y un número menor todavía de la comisura pallii. Este *núcleo interno* del tabique es un centro olfatorio, pues por su interior transitan las fibras de la radiación olfatoria cortical interna (fig. 1.ª, *Z i*); y, por último; en la parte basal e interna del ganglio inferior del tabique puede reconocerse una área triangular, mal circunscrita, que llega hasta la superficie interhemisférica. Consta esta área de pocas células y contiene el haz *bulbo-olfatorio basal* o raíz interna del bulbo olfatorio. En el interior de este foco celular se terminan, mediante arborizaciones finas, las fibras de dicha raíz olfatoria. Es, pues, un foco central olfatorio homólogo a la llamada región olfatoria basal de los reptiles (fig. 1.ª, *f o b*).

Angulo basal de la corteza.—Aquí, de igual modo que en el ángulo dorsal del cerebro, la capa celular es espesa. Por este territorio transitan las fibras ventrales del fascículo estriado y también abundantes filamentos de la radiación olfatoria basal, la cual se continúa, sin separación visible, con los que transitan por el territorio inferior del septum ya indicado. Cuando el corte frontal de las vesículas pasa por una parte más anterior del cerebro, próxima al bulbo olfatorio, se observa hacia adentro y abajo una pequeña eminencia separada del ganglio dorsal del tabique por un surco intraventricular poco profundo. Este territorio, que puede reconocerse también en los reptiles, ha sido ya estudiado por nosotros anteriormente,

habiéndole asignado, dadas su situación y relaciones con la radiación olfatoria interna, el nombre de *lobulillo olfatorio interno*. Como evidencia la figura 3.ª, consta este lobulillo de una zona periférica por donde transitan las fibras bulbares, y otra, más externa, que alberga células de regular tamaño, más algunos gránulos olfatorios. En este sitio se advierte claramente cuál es el límite postero-inferior de los focos bulbares y el comienzo de la región cerebral propiamente dicha. Exteriormente, al nivel del polo frontral del cerebro, es difícil inquirir cuál sea el límite posterior de la substancia bulbar y cuál el principio de la corteza. Unicamente el estudio circunstanciado de la morfología de los elementos bulbares permite distinguir los granos olfatorios y las células mitrales de los corpúsculos corticales. Terminaremos esta exposición morfológica del cerebro de la rana mostrando en la figura 2.ª la disposición de los centros nerviosos al nivel de la comisura intercortical.

En el fondo de la hendidura interhemisférica destaca la comisura pallii, análoga, según algunos anatómicos, al *psalterium* de los mamíferos, y según otros, al cuerpo calloso. Como hemos de demostrar más adelante, este sistema intercortical comprende ambos órdenes de fibras (fig. 2.ª, *A*).

Por encima y a los lados de la porción central de este puente fibrilar se encuentran dos núcleos grises, que sobresalen algo hacia dentro, los cuales están poblados por pequeñas células apiñadas; estos núcleos no son más que los extremos más caudales de los núcleos marginales e internos del septum. En anteriores publicaciones los hemos denominado *núcleos supracomisurales;* pero no guardan conexión alguna con la comisura pallii (fig. 2.ª, *D*).

En la porción más interna del arco comisural, algo por dentro de su irradiación en el interior del ganglio dorsal del tabique, existen por ambos lados dos pequeños núcleos celulares, íntimamente aproximados al puente fibrilar, que dadas sus relaciones íntimas con las fibras citadas hemos llamado *núcleos yuxtacomisurales*. Por el interior de estos pequeños núcleos transitan las fibras del fascículo *córtico-habenular*, más otras fibras, no tan numerosas, que forman una tenue corriente córtico-talámica que más adelante puntualizaremos (fig. 2.ª, *E*).

Inmediatamente por debajo de la comisura pallii se descubre la comisura anterior, formada por un elegante *tractus* de fibrillas finas que penetran lateralmente en las regiones más caudales de los cuerpos estriados, y en un plano más ventral se encuentra la decusación de los *fascículos córtico-media-*

lis y septoventralis. Todos estos sistemas fibrilares se hallan en la masa gris compacta que une posteriormente las vesículas anteriores. La comisura pallii y la comisura anterior limitan, al separarse por sus extremos periféricos, un foco nervioso, compuesto por un semicírculo de células, las que circunscriben un espacio molecular central de forma ovoidea (fig. 2.ª, *n. e. c.*).

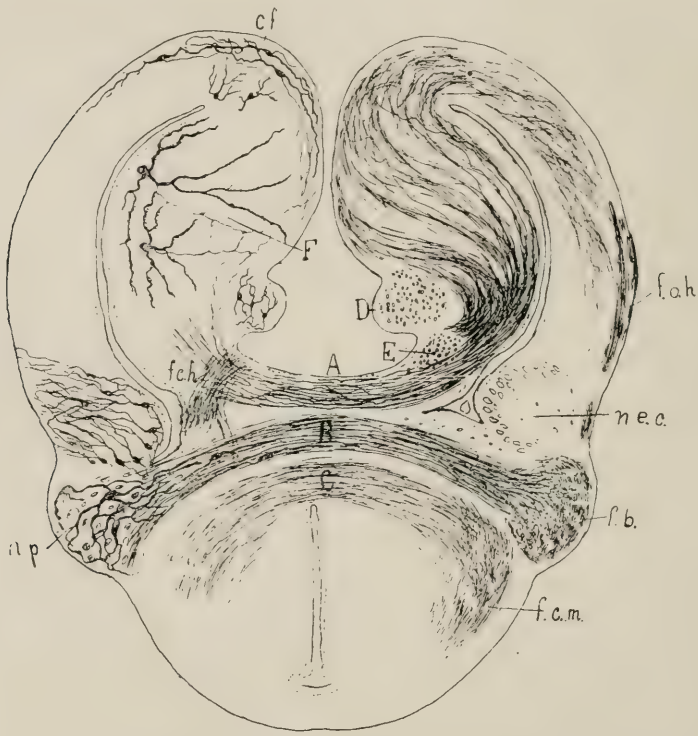


Fig. 2.ª—Corte frontal y posterior de las vesículas cerebrales de la rana: *A*, comisura pallii; *B*, comisura anterior; *C*, comisura ventral o decusación de los fascículos córtico-medialis; *D*, núcleos supracomisurales; *E*, núcleos yuxtacomisurales; *F*, ganglio superior del segmento cerebral interno o septum; *f. o. h.*, fascículo olfatorio habenular; *n. e. c.*, núcleo esférico lateral; *f. b.*, fascículo basal; *f. c. m.*, fascículo córtico-medialis; *n. p.*, núcleo peduncular y de la comisura anterior; *f. c. h.*, fascículo córtico-habenular; *c. f.*, células fusiformes del ángulo dorsal de la corteza.

Este centro cerebral posterior, perfectamente individualizado y separado de los territorios próximos, está situado inmediatamente por encima del fascículo basal; recuerda al núcleo esférico del epistriatum en los reptiles. Le llamaremos *núcleo esférico lateral.* Más adelante haremos de él un estudio detallado.

Aparato olfatorio.—Bulbos olfatorios.

En la rana, los bulbos olfatorios constan de una masa central que cubre el polo anterior de las vesículas y de dos laterales más pequeñas, engastadas en la región externa de la corteza. Estos focos laterales, ya conocidos por Bellonci, corresponden con toda seguridad a los bulbos olfatorios accesorios de los reptiles y mamíferos, muy bien estudiados por mi hermano en los roedores.

Los bulbos olfatorios principales no son independientes por completo en los batracios, puesto que aparecen fusionados por su parte media. Un surco central marca la línea de soldadura de ambos bulbos; pero el método de Golgi evidencia que no hay una absoluta independencia de los elementos constitutivos de estas masas nerviosas, puesto que algunas células mitrales reparten sus expansiones empenachadas por glomérulos pertenecientes a los dos focos; viéndose además atravesar el rafe medio algunas fibras nerviosas, periféricas y centrales, procedentes de ambos lados. La zona glomerular, por otra parte, cubre toda la superficie de la masa bulbar central.

Como hemos expuesto en anteriores publicaciones pueden reconocerse en el bulbo olfatorio de los batracios las siguientes capas:

Capa 1.ª: de las fibrillas olfatorias.—La constituyen los nervios olfatorios, que forman un tupido plexo al abordar las regiones más periféricas del bulbo y penetrar en la capa glomerular. Estas fibras se terminan mediante arborizaciones libres en los glomérulos, según demostramos nosotros en las aves. Después de un trayecto muy flexuoso por la región más periférica de este órgano, abordan estas fibras los glomérulos por distintos puntos, y terminan, acodándose previamente, mediante unas arborizaciones de ramitos cortos, tortuosos y rematados en unos engrosamientos esféricos. Estas arborizaciones empalman exactamente con los penachos protoplasmáticos de las células mitrales. En el interior de dichos plexos se advierten algunas células neuróglicas que se continúan con los corpúsculos de envoltura de los nervios olfatorios. Estos elementos son difíciles de impregnar por el cromato de plata. Además, entre las fibras olfatorias se descubren también algunas células nerviosas con una morfología idéntica a las que moran dentro de la capa glomerular.

Capa 2.ª, o de los glomérulos olfatorios (fig. 3.ª, *A*).—Esta capa está formada por multitud de plexos redondeados superpuestos, de tamaño desigual. También en el tabique intermedio existen glomérulos, pero en menor número y de tamaño más exiguo.

Después de los trabajos de Golgi, mi hermano, van Gehuchten, Kölliker, Calleja, Blanes y los nuestros, se conocen perfectamente la composición de estos glomérulos, los que resultan de la concentración, en plexos separados, de las expansiones ramosas de las células mitrales grandes y pequeñas, más las arborizaciones finales de las fibras olfatorias.

Debemos hacer notar que en los anfibios no hemos podido ver con claridad la penetración de las ramificaciones de los granos, las cuales, sólo por excepción, tocan a la periferia de los glomérulos. Este hecho nos permite suponer que entre estos elementos no existen conexiones directas, tanto más cuanto es frecuente encontrar bastantes granos situados en regiones muy distanciadas de los focos glomerulares.

Corpúsculos nerviosos de la zona glomerular.—Alrededor de los glomérulos, y excepcionalmente en su interior, residen unas células pequeñas, estrelladas, cuya significación nerviosa demostró mi hermano ya hace tiempo, y nosotros posteriormente. También Viale ha hecho de tales corpúsculos una excelente descripción. Kölliker los llama granos externos, denominación impropia, puesto que el método de la impregnación negra evidencia que se trata de corpúsculos dotados de expansiones dendríticas y de un cilindro-eje bien caracterizado, no ofreciendo, por lo tanto, similitud morfológica con los granos propiamente dichos. Como evidencia la figura 3.ª, estos elementos están colocados ya fuera, ya dentro de los plexos glomerulares, y ofrecen una forma piriforme, surgiendo de su cuerpo dos o tres apéndices flexuosos, arborizados en el interior de los glomérulos. No hemos podido distinguir en los batracios las dos variedades descritas por mi hermano y por Blanes, denominadas *mono* y *biglomerulares*. En los batracios, siempre que hemos podido apreciar la conformación de estas células, las hemos visto suministrar ramas para dos o más glomérulos. En cuanto al cilindro-eje, no hemos podido discernir su terminación exacta; opinamos, no obstante, que se incorporará a los citados plexos, de igual manera a lo que mi hermano ha demostrado en los roedores. En apoyo de esta conjetura, advertiremos que jamás hemos podido comprobar el curso central de estos axones hacia la capa fibrilar profunda; lo que indica que deben extinguirse en regiones más periféricas.

Opinamos, como mi hermano, que los granos superficiales de Kölliker deben representar corpúsculos de asociación, por cuya virtud la excitación recogida por sus dendritas en un glomérulo, o en varios, podrá ser transmitida a los penachos terminales, residentes en otros glomérulos distantes.

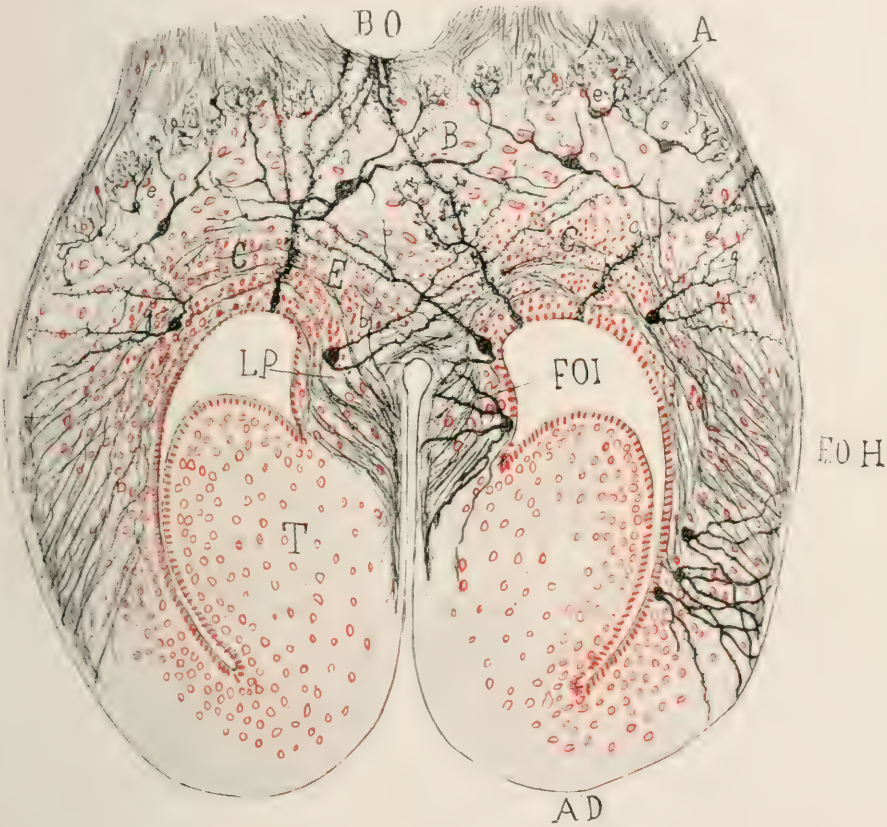


Fig. 3.ª—Bulbos olfatorios principales: *A*, zona de los glomérulos; *B*, zona de las células mitrales grandes; *C*, zona de los granos; *E*, zona de las fibras olfatorias profundas; *F. O. H.*, fascículo olfatorio habenular; *F. O. I.*, fascículo olfatorio interno; *L. P.*, lobulillo postolfatorio; *T.*, tabique cerebral; *c.*, células intraglomerulares; *a, a*, células mitrales grandes; *g, g*, granos.

Capa 3.ª: de las células mitrales (fig. 3.ª, *B*).—En los batracios no es posible distinguir bien las células mitrales de las empenachadas, como ocurre en los mamíferos. Entre unas y otras se advierten tipos intermedios, que demuestran la identidad morfológica de estos corpúsculos, variando únicamente su situación y su talla. Los más superficiales ofrecen

un tamaño menor y ramas protoplasmáticas más cortas y menos ricas en penachos intraglomerulares, que las emanada de las células más profundas, cuya extensión es tal que abarcan en su distribución casi toda la amplitud del bulbo (fig. 3.ª, *a a*).

Las células que integran esta capa ofrecen una forma triangular, fusiforme u ovoidea, y están provistas de dos o tres expansiones protoplasmáticas, a veces más, de curso tortuoso y las que recorren largas distancias. Cada expansión puede producir dos o tres tallos secundarios, rematados en unos penachos varicosos e intraglomerulares. También en los batracios se evidencia que estos elementos muestran ramas protoplasmáticas terminales, que no guardan conexión con los plexos olfativos, de igual manera que ocurre en los mamíferos.

La longitud de estos apéndices empenachados es considerable en la rana, del mismo modo que en los reptiles y aves; hasta el punto de verse algunos que parecen recorrer toda la extensión del bulbo y aun pasar de un lado al otro atravesando el rafe intermedio.

Este incremento en el número de las dendritas de conexión ha sido observado también por Calleja en el *Pleurodeles Valti*, lo cual constituye una discrepancia interesante con relación a los mamíferos, puesto que, según opinión de mi hermano, las células mitrales de estos vertebrados proporcionan dos o tres tallos intraglomerulares tan sólo.

Como consecuencia de esta discrepancia de organización puede afirmarse que las corrientes sensitivas conducidas por las fibras periféricas sufren una concentración más acentuada en los vertebrados inferiores que en los superiores. ¿Podemos deducir de este hecho que en los mamíferos el sentido del olfato posea una finura analítica mayor que en los vertebrados inferiores?

El cilindro-eje de las células mitrales emerge ya del cuerpo, ya del arranque de una expansión protoplasmática; dirígese hacia adentro y hacia atrás, trazando ligeras inflexiones entre los granos profundos, para tomar al fin una dirección caudal, formando parte de una radiación olfatoria. De su paradero nos ocuparemos más adelante, cuando tratemos del difícil problema del curso intracerebral de los conductores olfatorios. Como nosotros demostramos en las aves, los corpúsculos mitrales emiten largas colaterales en el interior del bulbo, las cuales marchan hacia la periferia y se agotan en ramitos libres por debajo de la zona de los glomérulos, sin penetrar jamás en su interior.

Células de axón corto.—Sólo en dos preparados nos fué dable reconocer este tipo corpuscular, caracterizado por la forma redondeada de su cuerpo, sus expansiones flexuosas y finas y su axón de curso descendente, terminado en amplia arborización de tallitos ligeramente varicosos, repartidos por la zona de los granos. El número de estos elementos debe ser muy pequeño y su impregnación difícil en los anfibios, pues sólo rarísima vez hemos logrado observarlos.

En cuanto a los demás tipos celulares, como las células estrelladas que mi hermano ha descrito en los mamíferos, suponemos que deben existir también en la rana; pero nuestras pesquisas nos han conducido siempre a resultados negativos.

Capa 4.ª: de los granos (fig. 3.ª, *C*).—Esta zona está constituída por una gruesa formación celular de elementos pequeños, esféricos y apretados, que rebasan por toda la circunferencia de la masa bulbar los límites periféricos de la misma, viéndose que algunos de estos elementos residen en puntos muy alejados de la zona glomerular (corteza cerebral, lobulillo olfatorio inferior). Están provistos de dos o tres expansiones espinosas, de dirección oblicua y periférica, cuyo aspecto difiere mucho de las expansiones gruesas y lisas de las células mitrales. En ocasiones, del cuerpo de los granos emerge una sola expansión inicial; pero bien pronto se divide en dos o tres ramas de curso externo. Dichas expansiones no parecen penetrar en los glomérulos, aun cuando en ocasiones alcanzan el contorno interno y los intersticios interglomerulares, viéndose cómo sus apéndices espinosos se extienden por el espacio donde residen las células mitrales y marchan las corrientes fibrilares profundas. Como estas fibras internas se encuentran, en general, por fuera de la zona de los granos (a diferencia de lo que ocurre en los mamíferos, donde las fibras son en su mayor parte profundas y las células empenachadas superficiales), sin duda por adaptación obligada a esta diversa disposición de las capas olfatorias, los granos de los batracios proyectan hacia fuera todas sus prolongaciones.

En nuestros primeros trabajos habíamos supuesto que los granos de los batracios, dada la unipolaridad frecuente de su soma, representaban quizá fases embrionarias de los granos de las aves y mamíferos. Mas un análisis más detenido nos ha convencido que en los batracios existen también las dos expansiones fundamentales, basilar y radial, de modo idéntico a lo que ocurre en los vertebrados superiores. La única diferen-

cia estriba en la marcha periférica de ambas prolongaciones en los batracios.

Capa 5.ª: de las fibras olfatorias centrales.—Debemos distinguir aquí dos sistemas de fibras: 1.°, *fibras centrípetas*; 2.°, *fibras centrífugas*, originadas en distintas regiones encefálicas.

Las primeras conducen los axones de las células mitrales de diversos tamaños, más los de los otros corpúsculos de axón largo; todos ellos corren por entre los granos a distintas profundidades, sin construir una capa fibrilar bien limitada. Estas fibras centrípetas se dintinguen fácilmente de las *centrífugas* por el mayor grosor, por su dirección transversal inicial y porque en su curso emiten colaterales periféricas (fig. 3.ª).

El curso y paradero definitivo de estas fibras de proyección, nos ha parecido bastante variado, siendo en los batracios muy difícil la precisa dilucidación de este problema. Juzgando por las apariencias, parece evidente que de la misma manera a lo que acaece en los reptiles, tanto la corteza, como el ganglio basal, como algunas regiones inferiores de las vesículas (ángulo basal, ganglio inferior del septum) ofrecen conexiones con estas fibras centrípetas, y a su vez en dichos centros se originan la mayor parte de las fibras centrífugas. Después de reiteradas observaciones hemos llegado al conocimiento de las siguientes *radiaciones bulbo-cerebrales:*

Radiación septo-olfatoria o raíz interna del bulbo.—A nuestro entender, es la vía más importante de conducción central, puesto que asume el mayor contingente de cilindros nacidos en el bulbo. Forman esta corriente gruesas fibras nacidas en las células mitrales que moran en las regiones más centrales del bulbo, y probablemente también de algunos corpúsculos mitrales situados al lado opuesto del rafe bulbar; llegan directamente al extremo anterior de la corteza, en cuyo punto se concentran, formando un haz curvilíneo, penetrante en la región más inferior del polo frontal, para seguir después un curso caudal por la parte más inferior del tabique. En cortes frontales seriados puede perseguirse todo el trayecto de este haz de proyección, el cual corre por la parte basal e interna del ganglio inferior del septum, alojándose en el área olfatoria interna, ya mencionada. En este camino al través del segmento cerebral interno trazan grandes inflexiones dichas fibras, colocándose primeramente en la parte más interna del *lobulillo post-olfatorio*, al que suministran abundantes colaterales (fig. 3.ª, *F O H* y *F O I*).

Los cortes frontales seriados demuestran que dicha raíz olfatoria se va adelgazando progresivamente, de delante atrás, hasta desaparecer casi completamente al nivel del ángulo ventral del cerebro (fig. 1.ª, *f o b*).

En ocasiones hemos podido observar la ramificación final de algunas de estas fibras en el interior de dicho centro córtico-basal; disposición que C. Calleja y mi hermano han comprobado en los mamíferos también. En la rana, se adelgazan considerablemente dichas fibras antes de esta terminación, merced a las numerosas ramitas que emiten en su camino. Alguna vez nos ha parecido ver que algunas de estas fibras llegaban hasta el entrecerebro. Si este hecho se comprobara con certidumbre estaría justificado el suponer que entre el bulbo olfatorio y algunos centros talámico-medulares existía una vía directa de conexión; quizá una vía olfatoria refleja, la que explicaría ciertos hechos fisiológicos hasta ahora no bien interpretados.

Lobulillo post-bulbar olfatorio.—Colocado inmediatamente por detrás y encima de los bulbos olfatorios, forma la parte anterior e interna del ganglio ventral del tabique; un surco intraventricular muy manifiesto, y otro interhemisférico, lo separan correctamente del resto del septum. Consta este lobulillo de una capa fibrillar profunda, por donde transitan las fibras de la raíz olfatoria interna, y otra más externa, formada por algunos granos olfatorios, entre los que moran algunas células de axón largo central. Todo este centro está atravesado por las fibras olfatorias, las que mandan a la región molecular de este pequeño núcleo abundantes colaterales para sus corpúsculos propios (fig. 2.ª, *F O I*).

Las células de este ganglio ofrecen un cuerpo redondeado, con varias expansiones somáticas, ramificadas, entre las fibras olfativas. Su axón marcha hacia atrás, y a poca distancia de su emergencia se divide en dos filamentos; *uno delgado*, que ingresa en el bulbo, para formar parte de la vía centrífuga, y otro *más grueso y largo*, que marcha caudalmente. El paradero definitivo de esta rama de proyección nos es desconocido. En la región más próxima al bulbo muestra este lobulillo algunos granos olfatorios, cuyas ramas marchan hacia adelante y adentro, entrecruzándose las más internas en el rafe interbulbar (fig. 3.ª).

El citado lobulillo puede considerarse como representación análoga al tubérculo olfatorio de los reptiles y mamíferos.

Células de la región olfatoria interna basal.—Discrepan poco estos elementos de los que pueblan el *ganglio ventral* del septum, distinguién-

dose de éstos, sin embargo, por el tamaño menor y configuración irregular de su cuerpo, por la orientación más oblicua de sus apéndices protoplasmáticos, y por la circunstancia de que el cilindro-eje brota, casi siempre, del extremo profundo del soma, el cual marcha inicialmente hacia adelante y adentro.

En cuanto al curso definitivo de estos cilindros, nos ha parecido ser constantemente hacia atrás. Estos axones contribuyen a formar el sistema de proyección córtico-olfatorio tan bien estudiado por mi hermano en los roedores (fig. 6.ª, *a o*).

Radiación-bulbo-córtico habenular.—En cortes horizontales del cerebro puede apreciarse que no todas las fibras dimanadas de los corpúsculos mitrales llevan la dirección interna descrita. Un buen número de estos axones afluyen a la región frontal y externa del cerebro, ingresando en la zona molecular de la corteza, donde se condensan en forma de una banda densa que recorre en sentido caudal todo el manto. Al llegar esta cinta fibrilar al lóbulo témporo-occipital, se inflexiona bruscamente hacia adentro y arriba, abordando el cuerpo habenular por su lado externo, para continuarse con la comisura de la habénula. En el momento preciso en que este fascículo asciende para penetrar en el entrecerebro, se le asocian las fibras de la estría talámica, con la cual se confunde en parte; de ahí la suposición errónea, admitida por casi todos los autores, de creer que la comisura citada es únicamente mera continuación de las estrías, es decir, una decusación suprahabenular formada por fibras procedentes de las estrías. En preparados obtenidos por el método de la plata reducida, ideado por mi hermano, ha sido donde hemos podido apreciar con toda claridad la continuidad del haz bulbo-cortical externo con la comisura; hecho que no pudimos percibir con ninguno de los procederes reveladores de las fibras anteriormente usados por nosotros. Ni el método de Golgi ni el de Weigert nos habían permitido ver la citada continuación, ya sospechada por nosotros hace años. Van Gehuchten, en su monografía del encéfalo de los urodelos, afirma que la comisura habenular es una comisura intercortical; pero nada dijo este sabio sobre el origen bulbar de la misma (fig. 1.ª, *r b h*; figura 2.ª, *f o h*).

En todo el curso intracortical, el haz *bulbo-córtico-habenular* suministra abundantes colaterales superficiales y profundas, para los corpúsculos piramidales de la corteza.

Más adelante habremos de precisar las conexiones que estas fibras guardan con los focos habenulares y con los distintos hacecillos de la tenia. Anticiparemos solamente que las fibras olfativas que constituyen esta comisura no parecen terminar en los ganglios de la habénula, a los cuales suministran tan sólo, como ya vió mi hermano, abundantes y finas colaterales; estos fascículos pasan de un lado a otro sin perder su individualidad y forman en la corteza del lado opuesto una corriente centrífuga. Según esta interpretación, dicho haz olfativo construye una *comisura bulbo-córtico-habenular*, que une los focos córtico-bulbares dorsales de un lado con los centros homólogos del otro. Una cosa semejante ocurre con los centros olfativos basales, los cuales son enlazados por la comisura olfatoria.

Esta interpretación parece estar en oposición con el sentir de otros investigadores, los que se inclinan a considerar la comisura habenular como una continuación de los fascículos de la estría. En la obra del sistema nervioso del neurólogo de Madrid se inserta una figura en la que de un modo patente se ven terminar en el ganglio externo de la habenular dichas fibras comisurales. Este hecho, que nosotros hemos creído ver también en los reptiles, nos inclina a admitir que dicho sistema comisural, continuado en gran parte con el facículo *bulbo-cortical*, puede recibir también algunas fibras de la estría, las que mediante una decusación parcial en esta comisura, podrán pasar de un lado al otro. Probablemente la constitución de este sistema comisural sea más complicada. Más adelante haremos una crítica más detallada de este interesante asunto.

¿Existe en los batracios una raíz olfatoria externa? Para nosotros es evidente que la raíz homóloga a la externa de los otros vertebrados es el fascículo bulbo-cortical que concluimos de estudiar. En reiteradas observaciones ejecutadas con métodos diversos no hemos encontrado otra corriente olfatoria externa que la mencionada; la que verosímilmente contiene, además de las fibras que en los roedores van también al *lóbulo piriforme*, los filamentos para la comisura habenular.

Ya hemos dicho que durante su trayectoria endocortical las fibras comisurales emiten abundantes colaterales para las pirámides cerebrales. El carácter de banda superficial y la proximidad al tenue surco externo que representa la *fobea límbica* son particularidades que fortalecen la anterior suposición.

En la figura 1.ª se advierte que la banda olfatoria cortical consta de varios facículos aplastados, siendo el más grueso el que ocupa la posición más dorsal. Al llegar al polo temporal de la corteza todos ellos se condensan en un haz curvilíneo, que marcha hacia el entrecerebro, para formar la comisura habenular. La circunstancia de aparecer esta radiación olfativa disociada en varias cintas fibrilares nos ha sugerido la idea de que bien pudiera ser que la más ventral sea representación de la raíz olfatoria externa: ulteriores pesquisas pudieran esclarecer este difícil problema.

Radiación olfatoria basal.—Esta radiación se confunde, en su comienzo, dentro de la substancia blanca bulbar, con las raíces *interna* y *externa* ya estudiadas. En la región más inferior del bulbo se destaca este sistema de proyección, no en forma de fascículo bien limitado, sino en forma de una corriente fibrilar, que ocupa el ángulo basal del cerebro.

De igual manera que en los otros centros corticales, sus filamentos engendrarán arborizaciones finales alrededor de los corpúsculos nerviosos yacentes en este territorio. En su tránsito caudal, dichas fibras emiten largas colaterales oblicuas o ascendentes, para los corpúsculos próximos, subiendo algunas hasta las proximidades del ganglio dorsal del tabique. Las fibras que forman la comisura olfatoria se mezclan con la de este haz olfatorio (fig. 1.ª, *fo*, *b*). En ocasiones nos ha parecido ver que algunas fibras de esta radiación penetraban en el entrecerebro, continuándose hasta el hipotálamo; pero no tenemos verdadera certidumbre de que esto sea así.

Fascículo olfatorio comisural (comisura olfatoria).—Este tractus olfatorio emerge del interior de la masa bulbar y penetra en el ganglio inferior, colocándose por dentro del fascículo basal, y marchando por fuera y algo por encima del tractus olfatorio basal interno. Sus fibras son finas, y forman una corriente profunda al través de la masa celular del cuerpo estriado. Una vez en la parte caudal de dicho centro, ascienden oblicuamente e ingresan en el tramo superior de la comisura anterior (figura 2.ª, *B*). En estos vertebrados es difícil perseguir dicha comisura por el interior de las vesículas: así es que nuestras observaciones son insuficientes para comprobar lo que mi hermano dice en su obra del sistema nervioso, respecto al origen celular en los bulbos. Santiago Ramón y Cajal afirma que las fibras comisurales nacen en las células mitrales pequeñas

y terminan en la substancia gris del bulbo del otro lado. En los reptiles hemos hecho un estudio algo detenido de este fascículo, resultando de nuestras observaciones que, además del origen bulbar de dichas fibras, un buen contigente de éstas nace en los corpúsculos de la región olfatoria basal, territorio que esta comisura atraviesa en su curso caudal.

Radiación bulbo-occipital.—Se engendra en el interior de los bulbos olfatorios por tenues filamentos, los cuales, condensándose cada vez más, atraviesan el *lobulillo post-bulbar* y recorren sagitalmente toda la extensión del segmento interno de la corteza, desde el bulbo hasta el polo occipital de la misma. En este trayecto, dicho fascículo va irradiando sus fibras hacia el ángulo superior de la corteza, región que nosotros asimilamos al asta de Ammon de los reptiles y mamíferos. Dada su dirección y conexiones con las pirámides cerebrales, este haz es, probablemente, el mismo que Edinger ha descrito en los reptiles con el nombre *tractus olfac septi*. Las fibras que lo constituyen terminan, algunas por lo menos, en la parte alta de la corteza mediante arborizaciones muy irregulares, que envuelven las pirámides del ángulo dorsal (fig. 4.ª, *C*). Ignoramos si lleva este haz fibras centrífugas. También H. Rabl-Ruckhard ha estudiado este fascículo en el encéfalo del *protopterus annectens*, dándole el nombre de *tractus hippocampi olfactorium*.

Fibras centrífugas olfatorias.—Tanto por su masa central, como por las partes laterales, el bulbo olfatorio es abordado por fibras centrales que se distinguen de las que nacen en este órgano por su extrema delgadez. Entre estas fibras centrípetas se encuentran las comisurales, muy bien descritas por mi hermano en los roedores; viéndose afluir además a la región profunda del bulbo filamentos venidos de la corteza y del ganglio inferior del *septum*, especialmente de las regiones llamadas *olfatorias* y *paraolfatorias*. En general, estas fibras forman un espeso plexo alrededor de los granos, dividiéndose en delgadas y largas ramas que corren por la zona de las células mitrales. Jamás hemos visto penetrar estas arborizaciones en el interior de los *glomérulos*.

Bulbos olfatorios accesorios.—Trátase de unas eminencias hemiesféricas engastadas en la región externa de la corteza, que tienen una capa de glomérulos olfatorios; otra media, compuesta por células mitrales, de tamaño mucho menor que las de los bulbos principales y por los granos olfatorios. Profundamente se observa una tenue zona de

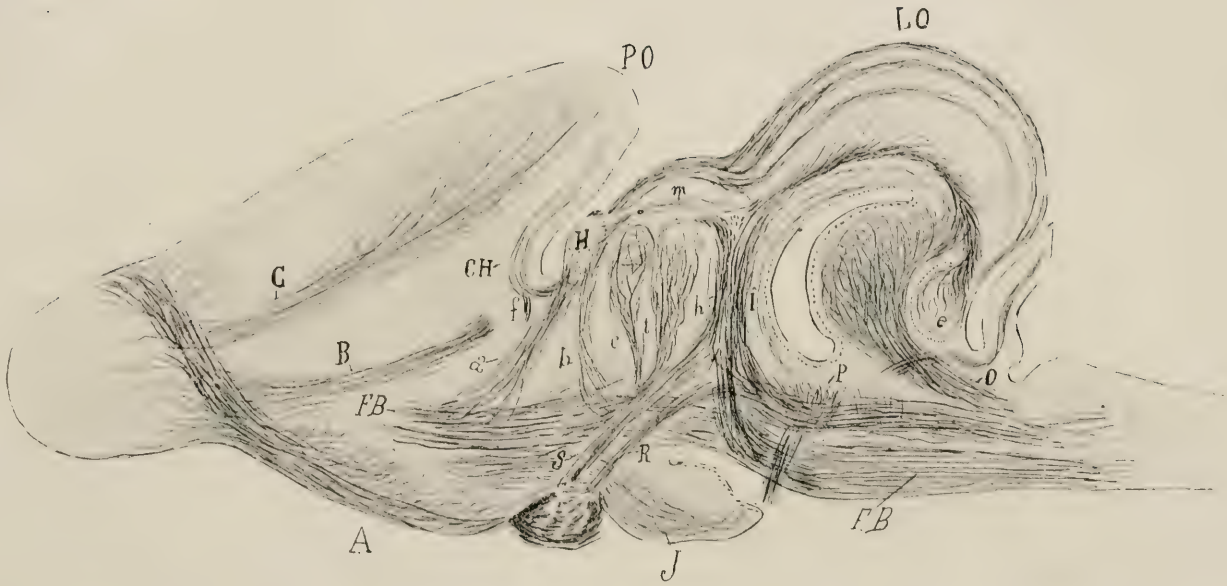


Fig. 4.ª—Representación esquemática del aparato olfatorio central: *A*, fascículo olfatorio basal o radiación bulbo-olfatoria interna; *B*, comisura olfatoria; *C*, fascículo bulbo-olfatorio occipital; *F. H.*, fascículos córtico-habenular; *P. O.*, polo occipital; *C. T.*, fibras córtico-talámicas o estrío-talámicas; *a*, fascículo habénulo-peduncular anterior; *h.*, fascículo habénulo-peduncular posterior; *F. B.*, fascículo basal; *h*, comisura posterior; *L. O.*, lóbulo óptico; *C*, ganglio del ritmo; *O*, fascículo lobulo-bulbar o menisco-lateral; *P*, fascículo longitudinal posterior; *m*, *tractus tecto-habenularis*; *R*, tractus comisural postquiasmático del fascículo longitudinal posterior; *S*, tractus comisural postquiasmático de la radiación anterior de la comisura posterior.

fibras centrales que recibe los axones de las células empenachadas, y cuyas fibras ascienden por el interior de la corteza, conforme se van haciendo superficiales, para incorporarse a la corriente *bulbo-cortical*

Fig. 5.ª—Sección de una vesícula cerebral: *B. A.*, bulbo olfatorio accesorio; *R. E.*, raíz externa olfatoria y fascículo bulbo-córtico-habenular; *R. I.*, raíz interna o fascículo bulbo-olfatorio basal; *C*, corteza; *g. s.*, ganglio superior del tabique.

externa. En suma, la constitución de estos focos olfatorios es idéntica a la que mi hermano describe en los roedores (fig. 5.ª, *BA*).

La significación fisiológica de dichos focos bulbares debe ser importante, dada su constancia en todos los vertebrados; así como sus variantes histológicas, con relación de los bulbos principales, nos inducen a atribuirles divergencias de orden dinámico también.

Corteza cerebral.

Como llevamos expuesto en anteriores páginas, la corteza cerebral en los batracios ofrece, como límite externo, una depresión superficial poco aparente que corresponde a otro surco intraventricular más excavado, que la separan del cuerpo estriado o ganglio basal. Mejor que estos límites exteriores, marca dicha separación la diversa disposición de la capa celular en ambos centros cerebrales. La corteza cerebral tiene como límite externo una formación piramidal *curvilínea*, y como interno, el engrosamiento superior del segmento cerebral interno, llamado por algunos *lámina del fornix o ganglio superior del tabique* (figs. 1.ª y 6.ª).

Por lo que respecta al límite interno de la corteza, en realidad tiene algo de arbitrario, puesto que la formación celular del ángulo superior del cerebro se continúa sin interrupción con la substancia gris del ganglio dorsal del *septum*. Las células piramidales que pueblan dicho ángulo van aumentando de tamaño conforme su situación es más interna, y su morfología pierde insensiblemente su aspecto piramidal, para tornarse globular o estrellada. En realidad, todo el ganglio superior del *septum* debe reputarse como mera expansión interna de la corteza, pues, como hemos de ver más adelante, su organización celular coincide con la específica del manto cerebral. El límite inferior de este ganglio del *septum* está bien circunscripto mediante dos surcos paralelos y fronterizos: uno intraventricular y otro interhemisférico, más una zona fibrilar limitante intersticial que la separa del ganglio inferior. Estas fibras y surcos han sido reconocidos por varios neurólogos también, y considerados como fronteras separatorias de los citados territorios.

¿Existe en los batracios el *asta de Ammon*? A nuestro juicio, la substancia gris que ocupa el ángulo dorsal corresponde a este centro cerebral, como así lo han supuesto diversos anatómicos. Fundamos dicho aserto, porque allí terminan muchas fibras de la *comisura pallii*, y porque es el foco de terminación de las fibras de la radiación bulbo-septo-cortical olfatoria.

En realidad, el análisis microscópico no consiente percibir en el cerebro de estos vertebrados un centro celular que, tanto por la especial morfología de sus elementos componentes, como por su especial agrupación, recuerde la *fascia dentata de los reptiles y mamíferos;* ni nos ha sido

posible tampoco el reconocer un fascículo que por su origen cortical y dirección pueda corresponder al fórnix. Anticiparemos, eso no obstante, que en el entrecerebro de estos vertebrados hemos visto con claridad dos hacecillos que se decusan en el *infundíbulum*, y que con toda seguridad son las columnas del fórnix entrecruzadas. Probablemente, las fibras del fórnix se entremezclan al *tractus córtico-medialis*, de tal modo, que su separación es imposible, ya que su trayectoria por la pared cerebral interna y región basal de los hemisferios puede ser idéntica.

A pesar de la aparente sencillez de organización de las vesículas de los batracios, el análisis evidencia que existe ya una diferenciación celular verdadera, tanto en los elementos que integran la corteza como en los que pueblan las demás provincias encefálicas. El rasgo más característico de la corteza en estos seres lo encontramos en la situación profunda de la capa piramidal; particularidad ésta que recuerda la fase embrionaria del cerebro de los mamíferos. Pero a despecho de esta apariencia embrionaria, el método de Golgi-Cajal permite reconocer las mismas capas fundamentales que en los vertebrados superiores, aunque con notorias variantes en su colocación, así como también los mismos tipos celulares reconocidos en aquéllos por Golgi, mi hermano, van Gehuchten, Martinotti, etc.

Desde los trabajos de Oyarzum (15), el primero que aplicó el método de la impregnación negra al estudio de la rana, nos son ya conocidos los caracteres morfológicos de las pirámides y elementos ependimales. Posteriormente, nuestras observaciones, las de mi hermano, Calleja y otros neurólogos confirmaron y ampliaron las del citado autor.

Estudiadas de dentro afuera, se distinguen en la corteza de la rana las capas siguientes: 1.ª, *epitelial;* 2.ª, *celular o piramidal*, y 3.ª, *molecular, o plexiforme y fibrilar.*

Primera capa o epitelial.—Está constituída por una hilera apretada de células que muestran un cuerpo prismático o en forma de maza, el cual proyecta por su polo interno varios apéndices pestañosos, finos, penetrantes en la cavidad ventricular. Del polo periférico brota un tallo radial más o menos flexuoso, que emite en su trayecto ramitos vellosos, divididos dentro de la capa molecular y rematados en unos engrosamientos submeníngeos. El doctor Castro ha aplicado el método del cloruro de oro de mi hermano al cerebro de la rana, y comprobado que de igual modo a lo que acaece en otros vertebrados inferiores, el tallo radial de estos elementos ependimales emite vástagos protoplasmáticos que se insertan

en las paredes de los vasos; esta conexión no se realiza en todos los tallos neuróglicos, sino en aquellos que se aproximan en su trayectoria a los conductos vasculares (fig. 1.ª, *a*).

No nos ha sido posible encontrar jamás en la corteza otros elementos neuróglicos que los descritos, los cuales han sido asimilados, y con razón, a las formas embrionarias de la neuroglia en los mamíferos. Tampoco en los preparados de Castro son perceptibles los astrofitos neuróglicos.

¿Qué papel debemos atribuir a estas células que conservan su forma epitelial? Probablemente desempeñan diversos oficios. Dada la situación de sus extremidades, la una ventricular y la otra submeníngea, constituyen, merced al contacto de sus engrosamientos terminales, dos suertes de membranas: una interna o ventricular y otra submeníngea. Como consecuencia de esta disposición podemos conceder a estos corpúsculos cierto papel contentivo de la trama nerviosa.

En cuanto a la opinión tan generalizada que asigna a la neuroglia el papel de un aparato de sostén intersticial, no la consideramos muy justificada; entre otras razones, por la débil consistencia de sus ramitos secundarios, y su inadaptación a los intersticios intercelulares. En cuanto a nuestra antigua hipótesis de la función aisladora de la neuroglia, un tiempo sostenida por mi hermano y Calleja, no la hemos abandonado todavía en absoluto, y creemos que esta hipótesis puede explicar ciertos hechos interesantes; declaramos, no obstante, que no sentimos por esta antigua interpretación los entusiasmos de antaño.

Modernamente, Achúcarro y sus discípulos, del Río, Castro y otros, fijándose en el hecho de la adhesión de los apéndices neuróglicos a las paredes de los vasos, hecho ya estudiado por mi hermano en los mamíferos, suponen que estos elementos pueden ser medios de extracción de plasma sanguíneo. Los corpúsculos neuróglicos se entregarían a la labor de elaborar una substancia necesaria para la nutrición de las neuronas, por el mecanismo de las secreciones internas. Esta ingeniosa hipótesis no se apoya, por el presente, en ningún dato bien fundamentado y, desde luego, no explica el hecho de la existencia de neuroglia en los fascículos nerviosos, sin conexión vascular alguna, ni la circunstancia de emitir estos corpúsculos multitud de largas ramas que no se insertan en el endotelio vascular, ni la circunstancia de existir tipos distintos de corpúsculos. Nosotros creemos que la inserción de los apéndices neuróglicos en los

vasos es un simple fenómeno de gliotrofismo. En ocasiones parece tratarse de meros decuvitos protoplasmáticos.

Segunda capa de la corteza o zona piramidal.—Muestra como elemento predominante la neurona piramidal, conteniendo también los demás tipos celulares, reconocidos en la corteza de los mamíferos por Golgi, S. Ramón y Cajal, van Gehuchten, Kölliker, Martinotti, etc.

Las pirámides construyen una gruesa capa sobre el epitelio ventricular, cuyo espesor varía bastante en las distintas regiones del manto cerebral. Así vemos que al nivel del ángulo dorsal esta formación adquiere su desarrollo máximo, hasta el punto de abarcar casi toda la amplitud de la pared vesicular, siendo en este punto casi imperceptible la capa molecular. A nuestro entender, este engrosamiento de la formación piramidal corresponde al asta de Ammon, según llevamos dicho en páginas precedentes. Los corpúsculos piramidales de los batracios, ofrecen una forma piriforme más o menos típica, con un extremo central exento de expansiones somáticas, y otro periférico que se prolonga en un pincel dendrítico, agotado en ramas secundarias gruesas y espinosas, de curso periférico y divergente (fig. 6.ª, *A*).

El axón brota ya del extremo interno, ya del periférico del soma, y penetra en la capa molecular. En este itinerario suministra colaterales finas de marcha flexuosa y de dirección varia, que invaden con sus ramitos secundarios todo el espesor de la capa molecular, para continuar al fin con una fibra de proyección.

Aparentemente, la pirámide de los batracios carece de ramos basilares. Esta circunstancia ha servido en parte de fundamento a la hipótesis de la *evolución de la célula psíquica*, al través de la escala de los vertebrados, formulada por mi hermano y sostenida también por nosotros en anteriores publicaciones. Según esta concepción, la pirámide de los batracios representaría la forma más sencilla de esta progresión evolutiva, bajo los aspectos estático y funcional, mientras que la etapa más adelantada la encontraríamos en la pirámide de los mamíferos. La ausencia de apéndices basilares sería la nota de evidente inferioridad de la neurona de los batracios, con relación a los corpúsculos homólogos de los vertebrados superiores, que, como sabemos, están adornados de dichos órganos de relación. Mas un análisis más escrupuloso respecto a la verdadera morfología de la célula psíquica en los batracios nos enseña que el pincel dendrítico no corresponde exclusivamente al tallo radial de las pirámides

de los mamíferos, sino que contiene también los apéndices basales. Esta opinión se apoya en los hechos siguientes:

1.° Es frecuente ver en los batracios algunas pirámides que además del tallo radial, dividido en tres o cuatro ramos periféricos, emiten tam-

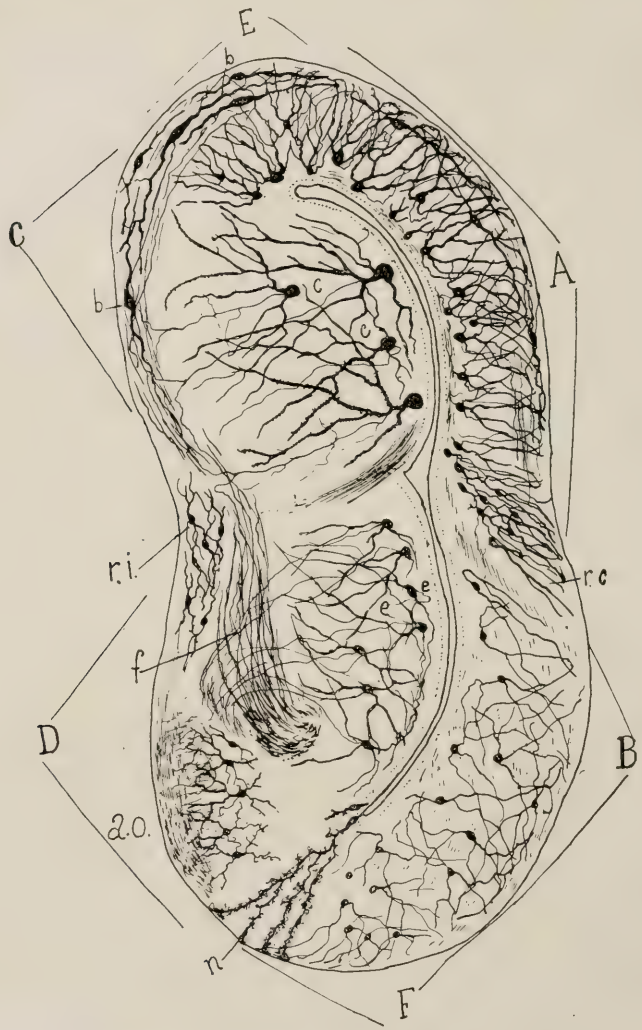


Fig. 6.ª—Corte frontal de una vesícula cerebral: *A*, corteza externa; *B*, ganglio basal o cuerpo estriado; *C*, lámina del fórnix o ganglio superior del septum; *E*, ángulo dorsal del cerebro; *F*, ángulo ventral; *D*, ganglio inferior del septum; *a. o.*, área olfatoria; *r. i.*, región intermedia del tabique; *f*, *fascículo córtico-medialis*; *b*, *b*, células fusiformes de la corteza; *r. c.*, región curva; *c*, *c*, células del ganglio superior del septum; *c*, *c*, células del ganglio inferior; *n*, célula ependimal.

bién dos o tres basilares, nacidos de las regiones lateroinferiores del soma y los que están en ocasiones bastante distanciados del tallo radial. Estos últimos son, con toda evidencia, las prolongaciones protoplasmáticas basilares.

2.° Aun en aquellas pirámides en las cuales las ramificaciones emergen del polo superior del cuerpo celular, es fácil comprobar, mediante una observación cuidadosa, la independencia de los apéndices más laterales con relación a los radiales. Estas expansiones más divergentes representan los apéndices basilares.

3.° Las grandes pirámides que pueblan la lámina comisural (región superior del tabique) ofrecen también de un modo constante ramas basilares de curso transversal y por completo separadas de las expansiones radiales; lo cual constituye un hecho semejante al anterior (fig. 6.ª, *C*).

4.° La aparente ausencia de ramos basilares no es un carácter exclusivo de la célula piramidal de estos vertebrados. Una particularidad semejante se comprueba en algunos corpúsculos de los lóbulos ópticos y bulbos olfactorios (granos) de estos mismos seres, así como también en los elementos que pueblan los centros homólogos de los peces y reptiles. Tanto en unos como en otros organismos, una atenta observación induce a reconocer los apéndices basilares en las primeras ramas brotadas del tallo radial.

Como consecuencia de lo expuesto, conceptuamos nosotros más verosímil la doctrina de similitud anatómica de la neurona cerebral en todos los vertebrados, que no la doctrina evolutiva, de igual manera que se admite por los neurólogos la identidad orgánica y funcional de los elementos integrantes del cerebelo, bulbo olfactorio, médula, etc., en los diversos seres de este grupo zoológico, a despecho de sus disonancias morfológicas.

Como en el cerebro de los batracios la substancia blanca es periférica y las dendritas piramidales deben conexionarse con las fibras nerviosas que discurren por ella, todas las expansiones protoplasmáticas deben llevar un curso periférico.

Corpúsculos de Golgi o de cilindro-eje corto.—La figura 7.ª reproduce un corpúsculo de este tipo, el cual ofrece una semejanza grande con los elementos afines de la corteza de los vertebrados superiores. Son poco numerosos y de ordinario yacen en la parte más superficial de la zona piramidal. Muestran un cuerpo esférico provisto de varias ramas somáti-

cas finas, no espinosas, distribuídas, de preferencia, por la capa molecular, si bien a veces se las ve discurrir por los intersticios intercelulares. El cilindro-eje lleva una marcha curvilínea y termina mediante una arborización espesa de ramitos retorcidos y varicosos, los cuales se distribuyen, de preferencia, entre los cuerpos de las pirámides (figura 7.ª, *B*).

Células de Martinotti.—Estos elementos son dificilísimos de distinguir en los batracios; eso no obstante, nos ha sido dable observarlos alguna

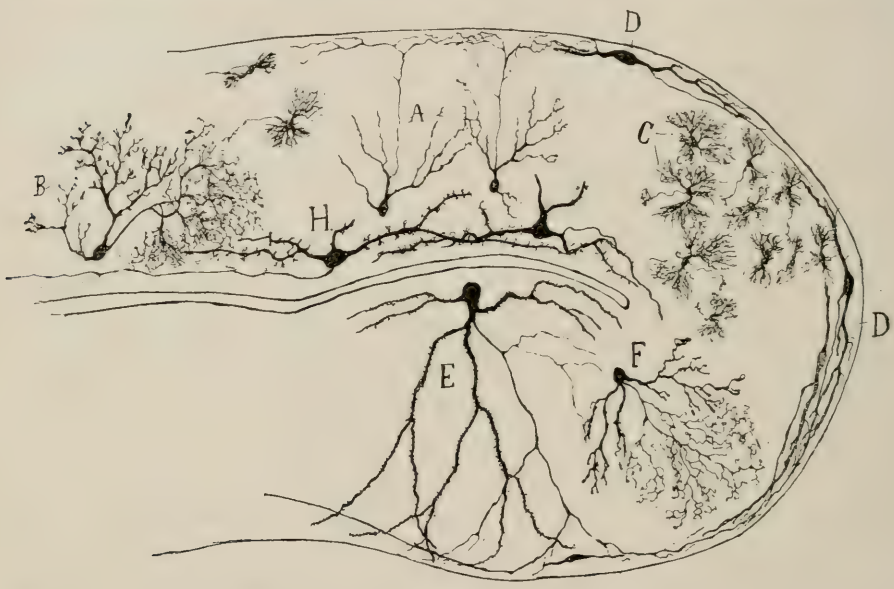


Fig 7.ª—*A*, células de Martinotti; *B*, célula de cilindro corto de Golgi; *C*, células enanas de axón corto; *D*, célula fusiforme tangencial; *E*, célula del ganglio dorsal del tabique de axón largo; *F*, célula de axón corto del tabique.

vez, y ostentan caracteres muy afines a los de los mamíferos. Residen estos copúsculos en la región más externa de la capa piramidal y exhiben un cuerpo globuloso, provisto de varias expansiones finamente espinosas, que llevan dirección oblicua y ascendente. Su axón asciende a la capa molecular, donde parece descomponerse en una arborización extensa de ramitos filamentosos y largos (fig. 7.ª, *A*).

Además de los tipos celulares descritos, habitan en la capa piramidal algunos otros que, por ser más abundantes en la plexiforme, serán estudiados en esta capa.

Región curva de la corteza.—La formación piramidal termina por abajo y afuera mediante una prolongación oblicua que llega hasta la región externa de la corteza. Las pirámides que integran este territorio exhiben un cuerpo irregular alargado y orientado oblicuamente con relación a la superficie de la corteza. Los axones marchan hacia arriba y atrás, para ingresar en la región molecular colindante. A veces nos ha parecido sorprender en algunos de estos axones un itinerario distinto, pues se los ve descender y confundirse con las fibras del fascículo basal, que está muy próximo a la *región curva* (fig. 6.ª, *r, c*).

Ángulo dorsal de la corteza.—En este punto de la corteza la zona piramidal se engruesa mucho. Aparte esta particularidad, dicha región ofrece el interés de ser el foco principal de distribución de las arborizaciones de la *comisura pallii* y de las fibras centrípetas del fascículo *bulbo-córtico-medialis*. En virtud de estas conexiones, consideramos lógica la asimilación de este centro al asta de Ammon de los otros vertebrados (figura 6.ª, *E*).

La mayor parte de los corpúsculos que pueblan este territorio ofrecen una morfología idéntica a las demás pirámides. Su tamaño es algo menor, pero ni por la forma ni por la distribución de sus apéndices protoplasmáticos, aunque algo más finos que los del resto de la corteza, ofrecen analogía alguna con las células de la fascia dentata de los reptiles y mamíferos. Agrúpanse estas células, formando una masa irregular, que reserva una estrecha faja plexiforme periférica, donde predominan unos elementos alargados y situados tangencialmente. Estos elementos serán descritos en la zona molecular de la corteza, sitio habitual de su residencia (fig. 6.ª, *b*, *b*). Por lo demás, ninguna semejanza ofrecen los corpúsculos de la región angular con los tipos variados y característicos del asta de Ammon de otros vertebrados, los cuales hemos podido reconocer también en los reptiles; lo cual no quiere decir que no existan también en los batracios, pero con conformación distinta.

Tercera capa cortical o región molecular del cerebro.—La zona molecular contiene fibras y células propias; éstas pertenecen a tipos morfológicos diversos. He aquí los que nos ha sido dable distinguir:

Células estrelladas enanas.—Estos elementos son enteramente semejantes a los que mi hermano ha estudiado en los mamíferos, y los cuales no son exclusivos de la corteza cerebral, ya que con idénticos caracteres los hemos encontrado también en el lóbulo óptico de todos los vertebra-

dos inferiores y en otras provincias encefálicas. Teniendo en cuenta esta circunstancia, abrigamos la convicción de que estos elementos representan un tipo celular muy generalizado, el cual toma parte como factor importante en la organización de todos o casi todos los centros encefálicos. Su existencia es tan constante como las neuronas fundamentales de axón largo y de axón corto que se encuentran en todos los centros nerviosos (fig. 7.ª, *C*).

Ofrecen estos elementos un cuerpo estrellado y a veces muy irregular y provisto de gran número de apéndices somáticos finos, que irradian en todas direcciones. En nuestras primeras investigaciones no pudimos reconocer el axón, pero ulteriores pesquisas nos han permitido distinguirlo en forma de una expansión lisa y más larga que las demás, la que se agota a poca distancia de su emergencia mediante una arborización corta e irregular. Esta arborización se consume casi siempre en el interior de la zona molecular, aunque por excepción se extingue en parte entre los cuerpos de las pirámides. Estas células enanas, que nosotros descubrimos hace años en la corteza de los reptiles, han sido encontradas también por mi hermano en los mamíferos y por C. Sala en las aves. Deben reputarse, según llevamos dicho, como un factor importante en la trama cerebral, dada su existencia en todos los vertebrados.

Células fusiformes tangenciales.—Trátase de unos corpúsculos de gran talla, provistos de dos largas expansiones de curso opuesto y tangencial, las cuales emiten finas ramitas ascendentes para el plexo molecular. El axón nace ya del soma, ya de una de las citadas expansiones, y se continúa con una fibra tangencial que marcha hacia la parte interna de la corteza (fig. 6.ª, *b*, *b*). Estos elementos recuerdan las neuronas fusiformes descubiertas por mi hermano en la capa molecular de los mamíferos, con la diferencia que en la rana se distingue perfectamente el axón de las ramas dendríticas. Por último, para terminar esta sucinta descripción de los tipos celulares que pueblan la capa molecular del cerebro, señalaremos la presencia en su interior de células piramidales dislocadas, las cuales ofrecen en general un tamaño algo menor que las profundas y tienen más separadas sus expansiones radiales.

Capa externa o plexiforme de la corteza.—Ofrece una organización en extremo compleja, puesto que representa, desde el punto de vista filogenético, a las capas de las subtancias blanca y molecular superficial de los vertebrados superiores. Eso no obstante, en algunos puntos de la corteza

parece iniciarse la substancia blanca subpiramidal, percibiéndose algunos fascículos de fibras mielinadas, colocadas sobre la membrana ependimal e inmediatamente por debajo de la zona de las pirámides.

He aquí enumerados los factores que integran la capa cortical externa:

1.° *Penachos periféricos de los corpúsculos ependimales.*

2.° *Expansiones dendríticas de las pirámides y demás tipos celulares descriptos.*

3.° *Cilindros-ejes cortos de los elementos estrellados, enanos, corpúsculos de Golgi y ramas colaterales dimanadas de los mismos.*

4.° *Fibras ascendentes centrípetas, procedentes del fascículo córtico-medialis y terminaciones del tractus bulbo-córtico-medialis.*

5.° *Fibras comisurales, dimanadas de la comisura pallii.*

6.° *Fibras procedentes del fascículo basal.*

7.° *Colaterales y fibras terminales del tractus olfatorio, denominado bulbo córtico-habenular.*

La asociación de todos estos elementos engendra un plexo difícil de resolver. Esta particular constitución de la capa plexiforme en los batracios, dada la discrepancia en la colocación de sus factores integrantes, con relación a la estratificación de la corteza de los mamíferos, se presta a ciertas deducciones filosóficas, imponiéndonos la cautela de sacar consecuencias de orden dinámico, basadas en meras apariencias de conexión, entre fibras y apéndices protoplasmáticos. De lo que concluimos de decir se infiere, además, que sólo la anatomía comparada podrá dar fijeza y precisión a las leyes biológicas.

Lógico es suponer que las corrientes nerviosas y las recíprocas influencias entre fibras y células en la corteza habrán de tener lugar en estos vertebrados con sujeción o las mismas leyes que rigen en los vertebrados superiores; y, sin embargo, dada la afluencia preferente de los apéndices protoplasmáticos y las arborizaciones nerviosas a una sola zona, parece indicar que en estos seres no existiría idéntica polarización dinámica de las pirámides que en los mamíferos.

Fibras corticales de proyección.—Comprenden principalmente los axones de las células piramidales, las cuales, después de un recorrido inicial periférico, ingresan en la capa externa, suministrando en su camino multitud de largas colaterales de curso variable. Algunas de estas colaterales parecen recorrer con sus giros toda la extensión de la corteza; otras parecen incorporarse a la comisura *pallii*. Los cilindros generadores de estas

colaterales afluyen al ángulo dorsal del cerebro, descienden por el tabique y se incorporan al fascículo *córtico-medialis*, marchando a las regiones inferiores del neuro-eje. En su recorrido por la pared interna de la vesícula suministran colaterales también para el *septum lucidum*, especialmente para su ganglio dorsal, y en menor número para el ganglio ventral. Más adelante nos ocuparemos del paradero definitivo de estas fibras.

Fibras ascendentes corticales.—El método de Golgi y el de la plata de mi hermano permiten descubrir estas fibras, que representan el sistema fibrilar ascendente de los vertebrados superiores. Están provistas de mielina, y constituyen en parte las fibras llamadas tangenciales de Botazzi; al llegar a la capa plexiforme de la corteza, se las ve arborizarse, engendrando numerosas colaterales, y recorren, trazando inflexiones, toda la amplitud de este centro (fig. 1.ª, *C*).

Fibras comisurales.—Provienen de la *comisura pallii*, y ascienden hasta la región superior del manto cerebral, en cuyo lugar tienen muchas su origen, terminando otras mediante arborizaciones tupidas de filamentos sinuosos y enmarañados. Algunas de estas fibras parecen ser mera continuación de colaterales nacidas en los cilindros de las pirámides. No nos ha sido posible comprobar de un modo auténtico la continuidad de los cilindros-ejes de las neuronas corticales con las fibras del puente comisural. En los reptiles hemos visto de un modo evidente esta conexión. Como más adelante hemos de tener ocasión de demostrar, el origen de muchas fibras comisurales tiene lugar en los corpúsculos que moran en el *septum lucidum* (fig. 2.ª, *F*).

Ganglio basal o cuerpo estriado.

Comprende todo el segmento inferior de la pared externa del cerebro, desde el límite curvo de la substancia cortical hasta el ángulo basal, con el cual insensiblemente se continúa (fig. 6.ª, *B*). Exterior e interiormente, dos surcos poco perceptibles en la rana separan este ganglio de la corteza propiamente dicha.

Consta el ganglio basal de una *capa celular profunda* y otra *fibrilar* más superficial, tanto más compacta y periférica ésta cuanto más posteriores son las secciones de este territorio. Dichas fibras se condensan en

la región caudal del ganglio, para constituir el *fascículo basal* o fascículo lateral del cerebro, de otros autores.

Las células que pueblan este centro se distribuyen irregularmente, invadiendo en parte la zona molecular. El método de Golgi demuestra que la talla de estos corpúsculos es pequeña, menor que la de las pirámides, pero su morfología es muy semejante. El axón parte de ordinario del extremo central del cuerpo celular, para ascender más o menos y continuarse con una fibra de proyección (fig. 6.ª, *B*).

Los cortes sagitales ponen de manifiesto todo el itinerario del fascículo basal, dentro del cuerpo estriado, pudiendo verse cómo muchas de sus fibras se continúan con los cilindros-ejes de los corpúsculos de dicho centro, mientras otras, nacidas ya en el tálamo, ya en centros más inferiores del neuro-eje, terminan por largas e irregulares arborizaciones entre los cuerpos celulares, y preferentemente en la zona plexiforme externa. Tiene, pues, este haz *fibras centrípetas* y *fibras centrífugas*, de igual modo que en los demás vertebrados. Van Gehuchten, en los urodelos, hizo mención especial de la terminación de estas fibras en el plexo estriado.

En anteriores páginas hemos manifestado que algunas fibras de este haz peduncular invaden la capa externa de la corteza, atravesando la región piramidal de la curva. Esta irradiación ascendente se observa con más claridad en las vesículas anteriores de los reptiles, originando el fascículo estudiado por Edinger con el nombre de *fascículo córtico-frontal*. En los batracios, este haz está representado por un tractus fibrilar de poco espesor, cuya terminación u origen en la corteza nos es desconocida.

Ángulo ventral del cerebro.—Esta región se continúa insensiblemente con el cuerpo estriado por fuera, y con el ganglio inferior del *septum* por dentro y arriba. Sus células, ni por su tamaño ni por su morfología, difieren nada de las que pueblan los territorios limítrofes. Los axones marchan hacia afuera y se continúan con las fibras que le atraviesan en sentido caudal, ingresando la mayor parte en el fascículo basal. También transitan por la zona externa de este ángulo muchas fibras pertenecientes al fascículo *bulbo-olfatorio-basal*, dejando entre los corpúsculos nerviosos abundantes colaterales, y terminando probablemente en su interior. De este foco nervioso emergen fibras que, en la región más caudal del mismo, contribuyen a formar la tenia, y de las cuales nos ocuparemos más adelante, cuando tratemos de los afluentes fibrilares a los ganglios habenulares.

Segmento interno del cerebro.—Como hemos expuesto más atrás, este segmento comprende tres ganglios o focos nerviosos diferentes: el *superior*, asimilado al *septum lucidum* por algunos neurólogos; el *inferior* o *ventral*, y un pequeño territorio basal interno que es continuación del *lobulillo olfatorio post-bulbar*, el cual ocupa la región más inferior e interna del ganglio inferior. Este territorio forma parte de la región olfatoria y paraolfatoria basal. Además, ocupa la región superior e interna del ganglio basal un territorio llamado por nosotros *región intermedia*, que debe considerarse como un centro olfatorio también (figs. 1.ª y 6.ª).

El *ganglio dorsal del tabique*, llamado también *lámina comisural*, ocupa próximamente la mitad superior de la pared vesicular interna, y tiene un límite inferior preciso y claro formado por dos surcos: uno externo y otro interno, más la banda fibrilar que lo cruza oblicuamente por todo su espesor. (Zona limitante.) (Figs. 1.ª, *C*, y 6.ª, *C*.)

Los elementos que integran esta extensa zona nerviosa son grandes, no tienen tendencia a formar acúmulos, y están distribuídos de un modo regular por toda su extensión.

El método de Golgi permite distinguir los siguientes tipos celulares:

Primer tipo.—Son los elementos más abundantes, y parecen pirámides de gran talla. Ofrecen un cuerpo redondo o piriforme, provisto de dos o más ramificaciones laterales, que atraviesan los espacios intercelulares profundos y varias prolongaciones radiales, más o menos oblicuas, nacidas ordinariamente de un tronco único, y las cuales alcanzan siempre la superficie interhemisférica (fig. 6.ª, *C*, *C*).

Su cilindro-eje marcha hacia adentro, y una vez cerca de la superficie interhemisférica describe bruscamente una curva descendente, produciendo a la vez numerosas colaterales largas, siendo unas *recurrentes* y dirigidas hacia el ventrículo, las que contribuyen a formar un plexo intercelular difuso y muy tupido que envuelve a las células de esta región; otras, *radiales*, que se asocian a las fibras tangenciales del *fascículo córtico-medialis*. Algunas de estas colaterales parecen incorporarse a las fibras de la *comisura pallii*, continuándose verosímilmente con ellas. En ocasiones, estas células envían directamente su cilindro-eje hacia adentro, y otras veces marcha primeramente hacia el ventrículo, para rectificar este camino, dirigiéndose después hacia adentro, como las demás.

Segundo tipo.—Estos elementos poseen un cuerpo redondo, provisto de varias prolongaciones lisas de marcha sinuosa, que se dividen rápida-

mente marchando en todos sentidos. Su axón se agota en el interior de este ganglio, mediante una arborización tupida de delgados tallitos arqueados e intercelulares. Esta variedad es muy escasa, y corresponde de un modo indudable al segundo tipo de Golgi o de cilindro corto (figura 7.ª, *F*).

Tercer tipo o corpúsculos tangenciales.—Cerca de la superficie interna, y siguiendo la dirección de las fibras más periféricas del *fasciculus medialis*, se ven algunos corpúsculos fusiformes o alargados, cuyo cilindro-eje sigue una dirección paralela (fig. 6.ª, *b*).

Todo este ganglio es invadido por abundantes fibras, nacidas unas de la corteza, y otras de la *comisura pallii*. Estas últimas lo atraviesan en dirección diagonal y suministran abundantes ramitas para los plexos intercelulares, no siendo raro encontrar también arborizaciones libres y extensas.

Más adelante volveremos sobre este asunto, cuando estudiemos la continuación y distribución de esta comisura.

Ganglio inferior del segmento cortical interno.—Los elementos que lo integran son de menor tamaño que los descritos, y tienen tendencia a formar grupos o familias, especialmente en la parte superior de este territorio. Estos grupos celulares recuerdan a los acúmulos característicos del *Hiperstriatum* de los reptiles. La *zona limitante* forma una línea separatoria con relación al ganglio superior; su región caudal se continúa sin demarcación apreciable con el centro olfatorio basal. Unicamente en las regiones anteriores del cerebro es visible un pequeño surco intraventricular, que marca los límites de ambos ganglios. En los reptiles subsiste también este surco separatorio (fig. 6.ª, *D*).

El método de Golgi denuncia aquí dos tipos celulares distintos. El *primero*, que es el predominante, tiene una talla regular y una forma redondeada, con prolongaciones largas delgadas y ligeramente espinosas (figura 6.ª, *e*, *e*).

Habitualmente, su expansión nerviosa es muy fina, marcha hacia dentro y abajo apartándose del ventrículo e ingresando en una radiación fibrilar curva que se continúa por dentro con el fascículo *septo-ventralis* o *fascículo cerebral inferior*, confundido en gran parte éste con el *córtico-medialis*.

El *segundo* tipo es la célula de cilindro corto; esta expansión termina, mediante una arborización amplia, en el interior de dicho territorio. Todo

este ganglio es recorrido en sentido vertical por el *fascículo córtico-medialis*, el cual se hace caudal en su región media e inferior, convirtiéndose en un cordón espeso de fibras mielinadas (fig. 6.ª, *f*).

Núcleo esférico lateral del cerebro.—En la región más caudal del cuerpo estriado, ocupando el espacio que circunscriben la *comisura pallii* por arriba y al tramo superior de la comisura anterior por abajo, se encuentra un núcleo celular muy bien circunscrito, que contiene en su interior una formación celular profunda dispuesta en semicírculo (fig. 2.ª, *n*, *e*, *c*). Este territorio, por su situación en la parte posterior del cuerpo estriado, y especialmente por su forma esférica y peculiar alineación de sus células, recuerda al *núcleo esférico* del epiestriatum de los reptiles, el cual, como es sabido, es un foco olfatorio formado por la terminación de un haz olfativo, nacido en el bulbo. Los elementos que habitan dicho centro dan origen en parte a la *tenia transversalis*, hecho comprobado por nosotros en los reptiles.

La constitución de este centro en los batracios es la siguiente: Interiormente, en su parte más profunda, existe una serie de corpúsculos redondos que forman una media luna de convexidad central, y por encima de éstos obsérvanse otros, prolongados y dispuestos de un modo irregular. El método de Golgi tiñe bien dichos elementos, los que emiten varias expansiones ramificadas, tanto en el interior como en la región periférica del plexo central de este ganglio.

Los axones son muy finos, emergen del extremo profundo de las células o del segmento inicial de alguna prolongación, y serpenteando por el interior del plexo interior marchan al entrecerebro, originando un tenue hacecillo oblicuo que contornea por dentro al fascículo basal. A nuestro juicio, este hacecillo representa a la tenia transversal de los demás vertebrados (fig. 8.ª, *C*).

Cubriendo este núcleo se encuentra una capa, compuesta en parte de fibras procedentes de la corteza cerebral, las que se confunden con las del haz *bulbo-olfatorio-habenular*. Este hacecillo, que como hemos visto va desde la corteza al ganglio habenular, cubre en parte al *núcleo esférico;* pero, como hemos de demostrar más adelante, se incorpora a esta banda fibrilar, además, un hacecillo delgado, curvo, compuesto de filamentos nacidos en las regiones profundas de los ganglios geniculados; hacecillo que penetra en la corteza llevando una dirección ascendente, para ingresar al fin en el *lóbulo occipital del cerebro*. Opinamos que este haz forma

parte de la vía óptica central, pues sus fibras integrantes vienen del lóbulo óptico y focos tálamo-geniculados. Como hemos de patentizar más adelante, dicha vía óptica ofrece, en estos vertebrados, un desenvolvimiento muy exiguo (fig. 8.ª, *A* y *E*).

El centro del *núcleo esférico* está ocupado por un plexo, al que afluyen las ramificaciones de sus corpúsculos propios, y unas arborizaciones anchas de ramitos muy separados y gruesos, que emergen de las fibras periféricas.

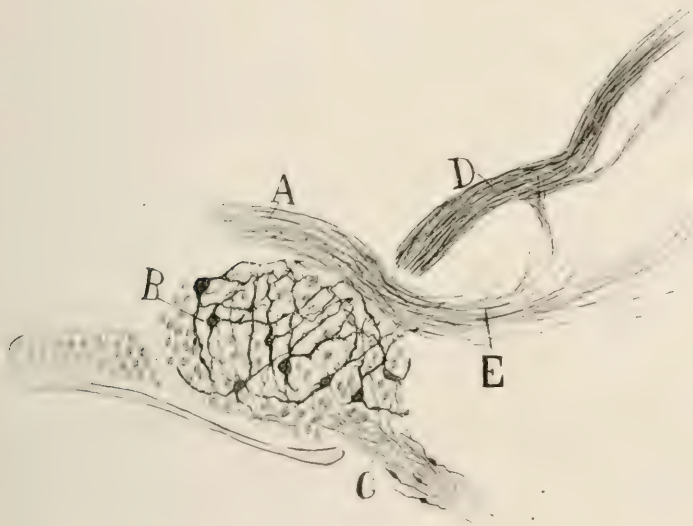


Fig. 8.ª—Núcleo esférico cerebral: *A*, radiación óptica cortical que cubre exteriormente al núcleo esférico; *B*, células del núcleo esférico; *C*, hacecillo oblicuo-talámico, nacido en estas células; *E*, radiación geniculada; *D*, tractus ópticus.

En cuanto a la penetración en dicho plexo de un fascículo *bulbo-olfatorio*, aunque lo conceptuamos muy posible, debemos afirmar que en nuestras preparaciones no lo hemos podido comprobar. Investigaciones más afortunadas, hechas por Lorente, parece que esclarecen este difícil punto, pues según afirmación de dicho observador, en sus preparados se ve con toda evidencia el ingreso y las arborizaciones finales de una corriente nerviosa, nacida en el bulbo olfatorio, que equivaldría al fascículo *bulbo-epiestriado de Edinger*, estudiado por nosotros también en los reptiles y quelonios. Esta conexión con la vía olfativa central asimilaría dicho núcleo esférico de los batracios al foco olfativo estriado de los reptiles.

También Edinger, en un trabajo sobre el encéfalo de los batracios, publicado hace muchos años, hizo mención de este centro cerebral, asimilándolo al núcleo de la tenia.

Núcleos yuxtacomisurales.—Son dos minúsculos focos grises, íntimamente adosados al arco de la *comisura pallii*, formados por un conglomerado de células pequeñas, las cuales se tiñen difícilmente con el método de Golgi (fig. 2.ª, *E*).

Estos elementos son de cuerpo esférico y emiten un tallo único, delgado, que se pierde entre las fibras comisurales. El axón brota de este tallo, pero ignoramos cuál sea su paradero definitivo.

Al través de este núcleo pasan unas fibras gruesas venidas del segmento interno de la corteza, las que, después de discurrir un largo trecho entre el ganglio dorsal y el ventral del *septum*, emergen hacia atrás y arriba, abordando por su lado anterior al ganglio interno de la habénula (fig. 2.ª, *f*, *c*, *h*).

Estas fibras constituyen el *fascículo córtico-habenular*, reconocido por varios anatómicos en los reptiles y aves; nosotros lo habíamos estudiado también en los batracios en anteriores investigaciones. Dichas fibras parecen surgir de la *comisura pallii*, pero una exploración detenida consiente perseguirlas hasta el interior de la corteza cerebral, pudiendo afirmarse que su origen tiene lugar en las pirámides del polo occipital del cerebro (fig. 4.ª, *H*).

No se limitan a este fascículo las fibras que atraviesan los pequeños focos grises *yuxtacomisurales*. Como la figura 4.ª pone de manifiesto, existe otro más pequeño, en parte confundido con el córtico-habenular, pero que sigue un derrotero diferente. Emerge éste de la corteza y se sitúa un poco por encima de las células propias de estos núcleos; pero en vez de ingresar en la habénula, sigue una dirección oblicua y descendente, atravesando el núcleo anterior talámico, hasta encontrar en la parte ventral de este centro el fascículo basal del cerebro, al cual se incorpora.

Este hacecillo parece, a una observación superficial, que penetra en el ganglio interno de la habénula; pero una exploración circunstanciada nos ha confirmado en la idea de que su origen es intracortical y que sus fibras, si bien se confunden con las peculiares del fascículo córtico-habenular y se aproximan mucho a los focos de dicho ganglio, no penetran en él, sino que, por el contrario, continúan su marcha descendente, incorporándose al fin a las fibras más superiores del fascículo basal (fig. 4.ª, *f*).

Comisura pallii o psalterium de algunos autores.—Esta comisura forma un grueso haz curvilíneo, desprovisto casi por completo de mielina, que ofrece una parte central arqueada situada en el fondo de la cisura interhemisférica, y dos extremos externos irradiados dentro del cerebro, en diversas direcciones (fig. 2.ª, *A*).

Como se ve en la figura 2.ª, cuando estas fibras comisurales llegan al interior del tabique, se aproximan en su mayoría al ventrículo lateral, encorvándose en seguida hacia adentro diagonalmente e irradiando en todas direcciones; en este trayecto manda la comisura gran cantidad de colaterales para el plexo interior del septum, emitiendo también algunas arborizaciones libres. No es dudoso que en el interior de este mismo territorio nacen algunas de estas fibras comisurales, hecho que hemos tenido ocasión de observar más de una vez (fig. 2.ª, *F*).

La mayoría de las fibras comisurales ascienden hasta el interior de la corteza y se esparcen en toda su extensión. Algunas de éstas tienen su origen en los corpúsculos piramidales, mientras otras, las contralaterales, se agotan en toda esta región mediante tupidas arborizaciones libres. Lo mismo el origen que la terminación de dichas fibras tiene lugar preferentemente en los ángulos dorsales de la corteza, regiones éstas que hemos asimilado al *asta de Ammon* de los otros vertebrados.

Radiatio frontalis de la comisura pallii.—En cortes sagitales del cerebro se descubre todo el trayecto frontal de las fibras comisurales, las cuales avanzan hasta el polo anterior de la corteza, penetrando algunas en los pequeños *lóbulos post-olfativos*, en cuyo interior forman un plexo apretado.

Radiatio occipitalis.—También en el polo occipital ingresan las fibras comisuradas, arborizándose, tanto en el interior del tabique como en la substancia cortical más caudal.

Como hemos dicho en páginas anteriores, las fibras comisurales, en su ascenso por el tabique, contornean aquel territorio celular interno formado de corpúsculos apiñados y que dijimos estaba en relación con el fascículo olfativo ascendente, sin que las fibras comisurales penetren en él. Este foco celular forma una eminencia saliente por encima de la comisura, no siendo otra cosa que la continuación de aquel territorio celular intermedio alojado entre el ganglio superior y el inferior del segmento cerebral interno (fig. 2.ª, *D*). Este foco gris, llamado por nosotros *supracomisural*, contiene unas células de expansiones protoplasmáticas espinosas

y cortas. Su axón marcha en sentido caudal e ingresa en un fascículo de fibras finas que marcha en sentido sagital. En cortes antero-posteriores y sagitales del cerebro se evidencia que al través de este núcleo *supracomisural* transitan, en parte, las fibras olfatorias del fascículo *bulbo-septo-occipitalis*, de lo cual se infiere que dicho territorio es también un centro olfatorio.

Como se deduce de esta descripción, la *comisura pallii* no es exclusivamente una comisura interamónica que enlaza los dos territorios corticales más internos, considerados homólogos al *asta de Ammon*, sino que tiene la significación de una comisura mixta, la cual corresponde al *psalterium* y al *cuerpo calloso* a la vez, de los vertebrados superiores. Las fibras de dicho puente nervioso se esparcen por toda la extensión del manto cerebral y encuentran su origen en corpúsculos piramidales de toda la corteza; igual afirmación podemos hacer respecto a sus arborizaciones finales, las cuales se reparten por todo el territorio cortical.

Comisura anterior del cerebro.

En estos vertebrados adquiere este sistema comisural, de igual manera que en los reptiles, una constitución bastante complicada; debiendo advertir que, a juzgar por las apariencias, su organización parece discrepar bastante de la de los otros vertebrados. Consta de varios extractos fibrilares superpuestos de origen muy distinto.

1.° Tractus superior o comisura olfatoria (fig. 2.ª, *A*).—Está compuesto este haz curvo, situado por debajo de la *comisura pallii*, por filamentos muy delgados que parecen confundirse lateralmente con el *fascículo basal*. En cortes horizontales del cerebro se aprecia con gran claridad que los filamentos integrantes de este plano comisural provienen de la parte lateral de los bulbos olfatorios y de las regiones post-bulbares del ganglio basal del cerebro, homólogas estas regiones al lóbulo olfatorio de otros vertebrados.

Penetran en esta comisura también largas colaterales derivadas de las fibras gruesas del fascículo basal (fig. 2.ª, *f. b.*), y además algunos axones de ciertos corpúsculos que residen entre las fibras comisurales. Además de estas células interfibrilares encuéntranse otros corpúsculos más gruesos que residen en los extremos laterales de la comisura, formando un

núcleo intersticial. Estos núcleos laterales de la comisura, a nuestro juicio, corresponden al núcleo *endopeduncular*, reconocible en todos los vertebrados (fig. 2.ª, *f. b.*).

Por debajo de la comisura olfatoria se reconoce una espesa banda fibrosa constituída por la decusación de los haces *córtico-medialis* y *septo-basalis*. Esta decusación no parece corresponder a los diversos tractus comisurales que Edinger y nosotros hemos descubierto en los reptiles (figura 2.ª, *C*).

2.° Fascículo córtico-medialis (fig. 1.ª, *F M*).—Como llevamos dicho, trátase de un grueso haz nervioso que emerge de la corteza propiamente dicha y constituye la vía de proyección cortical interna. Sus fibras centrífugas proceden de los corpúsculos piramidales, las cuales circulan por la zona molecular formando una corriente tangencial bien descrita por Botazi. Descienden estos filamentos, atraviesan la lámina superior del septum, o sea el ganglio dorsal, y al llegar a la región inferior del ganglio ventral, se condensan, engendrando un grueso cordón que se dobla en sentido caudal para ingresar en el tálamo óptico. Ya en este órgano el fascículo medialis se acerca al fascículo basal, colocándose por adentro y un poco por debajo de éste (fig. 2.ª, *f. c. m.*).

En dicho tránsito el fascículo *córtico-medialis* recoge, además de los axones piramidales, numerosos contingentes fibrilares nacidos en las células del tabique y también de los corpúsculos que pueblan la región intermedia del mismo (fig. 9.ª). En cuanto a las células que habitan el ganglio ventral del septum, no hemos visto con claridad que sus cilindros ingresen en dicho haz de proyección; éstos contribuyen a formar principalmente la vía inferior del septum, o sea el *fascículo septo-basalis*. En su porción más caudal, el haz *córtico-medialis* se aproxima mucho al ángulo ventral del cerebro, de modo tal, que en parte confunde sus filamentos más externos con las fibras del *fascículo basal* (fig. 9.ª, *C* y *F*). La constitución de este haz cortical es más compleja de lo que parece a un examen superficial, pues en cortes horizontales de las vesículas se reconoce la existencia de una radiación fibrilar de *curso fronto-caudal*, nacida en la región basal e interna de los bulbos y lobulillos olfatorios, radiación que engruesa conforme camina hacia atrás, y cuyas fibras, más o menos horizontales, al llegar a la parte inferior del tabique, se confunden completamente con el segmento horizontal y caudal del *córtico-medialis*. Más adelante precisaremos más estas diversas corrientes fibrilares (fig. 9.ª, *H*).

Al llegar al nivel de la comisura olfatoria, las fibras del *fascículo medialis* se decusan ampliamente por debajo de ésta, pasando de un lado a otro, al través de la lámina compacta que suelda las dos vesículas por el

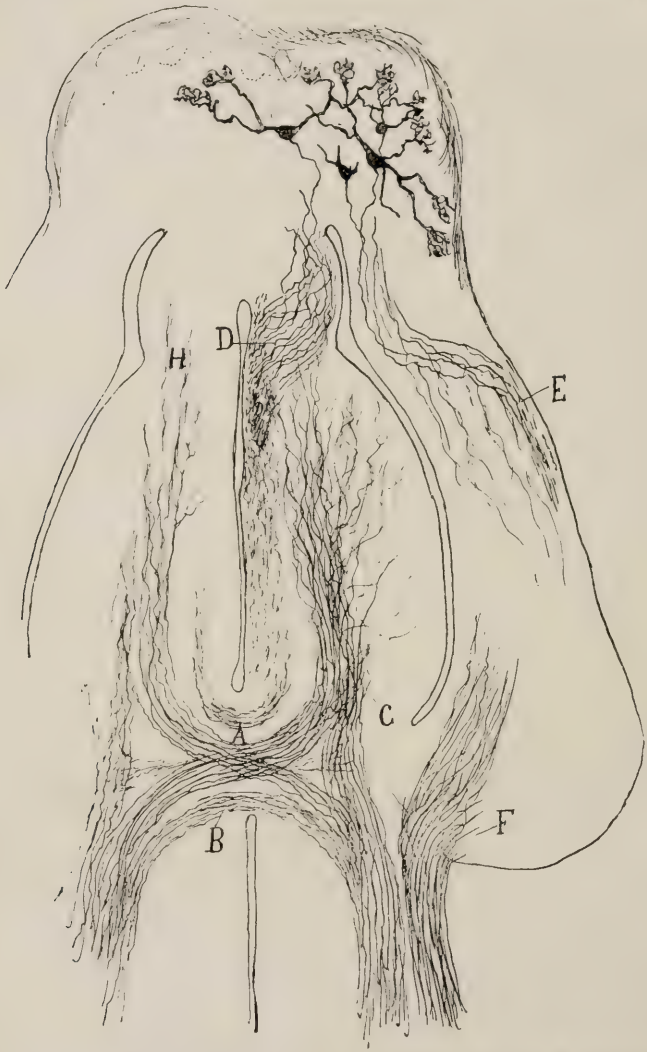


Fig. 9.ª—Corte horizontal y basal de las vesículas cerebrales: *A*, decusación de los fascículos córtico-medialis; *B*, decusación de las fibras fronto-hipotalámicas, por detrás de la comisura anterior; *C*, radiación fibrilar en el interior del ganglio inferior del septum, que contiene fibras nacidas en el bulbo, las que se unen al fascículo córtico-medialis; *D*, radiación bulbo-cerebral interna; *F*, radiación olfativa externa; *H*, fibras centrípetas terminadas libremente en el interior del lobulillo post-bulbar.

plano medio. Esta decusación es bastante gruesa, tanto que las fibras entrecruzadas más posteriormente cubren superiormente el ventrículo tercero en su parte anterior (fig. 9.ª, *A*).

Este entrecruzamiento no es total; sólo afecta a las fibras más internas del haz *córtico-medialis*; quizá corresponda al haz *córtico-basal decusado*, que nosotros hemos estudiado en los reptiles y que forma parte integrante de la comisura anterior en estos vertebrados. Edinger llama a este haz en los reptiles *ramos connectens olfactorii*, atribuyéndole un origen bulbo-olfatorio; para nosotros es evidente que se trata de un haz cortical, decusado en la región interna del cerebro.

Las fibras decusadas pasan al lado opuesto, y siguen su marcha intratalámica, situándose en el lado más interno del fascículo del otro lado. En su tránsito por el tálamo y mesocéfalo, dichas fibras establecen relaciones múltiples y muy difíciles de precisar en toda su distribución.

He aquí las principales divisiones que dicho fascículo sufre en su largo itinerario por los territorios talámicos y mesocefálicos:

1.º *Radiación geniculada y mesocefálica.*—Al ingresar este haz en el tálamo un regular contingente de sus fibras atraviesa profundamente el cuerpo geniculado lateral, contribuyendo a formar la corriente interna de dicho centro. Estas fibras ascienden hasta la capa fibrilar profunda del techo óptico. El término de dichas fibras en los centros ópticos no nos ha sido posible precisarlo bien.

2.º *Radiación hipotalámica o infundibular.*—Una buena parte del fascículo *córtico-medialis* se dirige hacia atrás, atraviesa los espacios que dejan entre sí las fibras de la comisura post-óptica e ingresan en el *infundíbulum* (fig. 10, *B*, y fig. 4.ª, *J*).

3.º *Radiación del fórnix.*—En nuestras reiteradas exploraciones de la organización cortical no hemos podido distinguir un haz nervioso que convenga con las particularidades que caracterizan al fórnix; de lo cual inferimos que las fibras de origen de este fascículo marchan confundidas con las que entran en la constitución del *córtico-medialis*. Pero si en la corteza no es posible encontrar un fórnix bien diferenciado, en cambio, en el tálamo resalta claramente perceptible este haz nervioso.

Como la figura 10 patentiza, se ven los dos fascículos del fórnix emerger del lado más interno de los cordones *córtico-medialis* en forma de dos tractus oblicuos de fibras finas que marchan al infundíbulo para cruzarse en la línea media. Vese también en este dibujo que no todas las fibras

que forman el fórnix se decusan en la línea media: las más externas marchan a la substancia gris hipotalámica del mismo lado, sin sufrir entrecruzamiento alguno.

Más adelante haremos referencia especial a la conexión entre estas fibras terminales y las células del *infundíbulum*.

Después de suministrar los fascículos mencionados, el haz *córtico-medialis*, muy disminuído de volumen, queda reducido a algunas fibras separadas entre sí, las que caminan siempre colocadas por dentro y algo por debajo del *fascículo* basal. En cortes longitudinales y horizon-

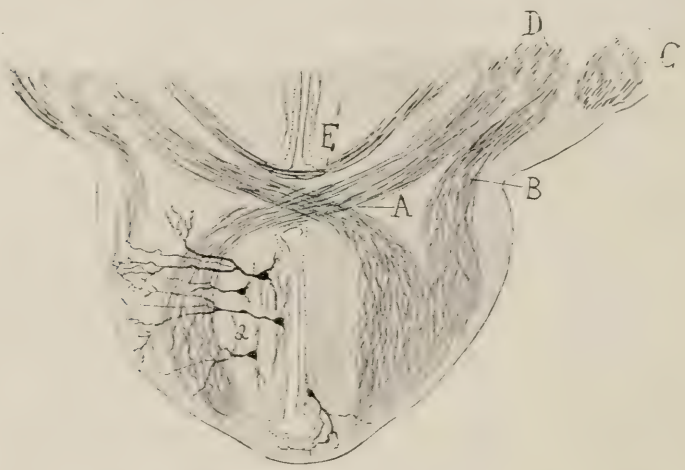


Fig. 10.—Corte frontal del *hypotalamus: A,* fórnix entrecruzado; *B,* fascículo terminal del haz *córtico-medialis; E,* comisura de Haller; *C,* fascículo basal; *D,* fascículo córtico-medialis; *a,* células del infundíbulum.

tales del encéfalo es posible cerciorarse de que la continuidad de este haz cortical subsiste todavía hasta la protuberancia y regiones bulbo-medulares.

Las relaciones que en este largo tránsito tiene este haz de proyección creemos que no se limitan a las expuestas. Además de las fibras para los focos óptico-talámicos que separadamente, es decir, sin formar fascículos, va emitiendo en su trayecto talámico e hipotalámico, es muy probable que se le incorporen también algunas fibras, o mejor, largas colaterales provenientes de la comisura posterior. Como demuestra la figura 4.ª, fibras bajadas de este arco nervioso se confunden en la región latero-inferior del tálamo con las fibras horizontales del *córtico-medialis*.

Fascículo inferior del tabique o septo-basalis.—Trátase de una abundante radiación nacida en los corpúsculos del ganglio inferior del tabique (fig. 1.ª, *f s b*, y fig. 6.ª). Los axones de los elementos de este centro irradian en forma de abanico, contorneando por dentro el *fascículo córtico-medialis*, para situarse al fin por debajo del mismo. Sigue este haz después un curso caudal mezclándose en parte con las fibras más internas del *fascículo basal*; y de igual manera a lo que ocurre con el *córtico-medialis*, las fibras del *septo-basalis* se decusan en la región media y basal del cerebro, formando una banda fibrilar que se confunde con la decusación anterior. Esta decusación, situada por debajo del puente comisural olfatorio, sigue después un curso intratalámico, juntamente con el fascículo cortical. No es posible distinguir unas fibras de otras; únicamente nos ha sido dable observar que, en general, los filamentos del fascículo *septo-basalis* marchan preferentemente entre los tractus curvilíneos de la comisura transversa y las fibras más profundas de las cintas ópticas.

Fascículo basal.—Comprende este importante haz de proyección tres corrientes fibrilares principales: 1.°, *la radiación estrío-talámica*, para los núcleos anteriores y redondos del tálamo y substancia gris interna del tálamo; 2.°, *radiación estrío-hipotalámica*, para el *infundibulum* y cuerpo mamilar, y 3.°, *radiación estrío-bulbo medular*, sistema de proyección que después de atravesar todo el tálamo y regiones inferiores del mesocéfalo, ingresa en el bulbo, continuándose con los fascículos anteriores de la médula (fig. 4.ª, *F B*).

Dicho *fascículo basal* nace en la substancia gris del ganglio basal, entre cuyos elementos terminan las fibras centrífugas del mismo mediante arborizaciones libres.

En cortes horizontales de las vesículas, coloreadas por el nitrato de plata, se ponen de manifiesto las conexiones que las fibras de este fascículo tienen con la comisura anterior. Es evidente que algunas fibras pedunculares proyectan largas colaterales, las cuales ingresan en el tramo superior de dicha comisura, incorporándose a las fibrillas que constituyen el hacecillo olfatorio de la misma, y pasando al lado opuesto, donde terminan de un modo desconocido. Una vez llegado este cordón al entrecerebro, emite colaterales para los corpúsculos del núcleo preóptico, y marcha hacia atrás en forma de un haz cilíndrico de gruesas fibras colocado par fuera y un poco por encima del córtico-medialis. Ya dentro del tálamo da primeramente un fascículo pequeño para el núcleo talámico

anterior, y otro más grueso para el núcleo redondo y substancia interna del tálamo. Las fibras para el núcleo anterior forman una radiación en forma de pincel, terminando en este centro mediante arborizaciones filamentosas y tupidas, que se concentran preferentemente en la región más superior de dicho centro (fig. 4.ª, *c t*).

Algunas de estas fibras ascendentes parecen penetrar en los focos geniculados, especialmente en el anterior, haciendo suponer que dicha radiación recoge axones de las células óptico-geniculadas. Aun cuando se trata de una observación difícil, hemos comprobado diferentes veces que algunas células de este núcleo anterior mandan su axón al hacecillo estrío-talámico anterior.

Un poco por detrás de la emergencia de la radiación para el núcleo anterior, se ven surgir del pedúnculo tres o cuatro hacecillos paralelos que se dirigen hacia arriba, para distribuirse por toda la extensión del *núcleo redondo*. Las fibras más posteriores de esta radiación parecen continuarse con los extremos laterales de la comisura posterior, pero una inspección detenida patentiza que esta conexión es sólo aparente. Estas fibras llegan con sus amplias arborizaciones libres hasta la región más culminante del núcleo redondo, cuyo centro nervioso ocupa una situación mucho más periférica que en los reptiles.

Los corpúsculos que pueblan dicho centro proyectan hacia los citados fascículos sus expansiones funcionales, engendrando las fibras centrípetas, que originan la *radiación tálamo-estriada*, común a todos los vertebrados.

Todo lo referente a la distribución intratalámica de las fibras del *fascículo basal* del cerebro es en los batracios dificilísimo de determinar, y de no haberse conocido previamente en los reptiles y mamíferos, es probable que no hubiera sido posible su exacto conocimiento en los batracios. La causa de esta dificultad radica en la situación más superficial de estos núcleos talámicos en los batracios y en la marcha más periférica de los axones que originan la corriente tálamo-estriada.

Los cuerpos de estas células están colocados más o menos profundamente, surgiendo el cilindro del tallo protoplasmático periférico, siempre a mucha distancia del soma celular.

En cortes sagitales y algo laterales del encéfalo se descubre un pequeño hacecillo tálamo-cortical, que, en mi opinión, corresponde a la vía óptica central de los mamíferos (fig. 8.ª, *E*). Estas fibras se continúan con el

estrato de fibras geniculadas profundas, prolongándose caudalmente algunas hasta la capa blanca interna del techo óptico. En su curso frontal, dichas fibras abordan el lado externo del fascículo basal, y en forma de un tractus apretado pasan al cerebro, cubriendo en parte el *núcleo estriado* lateral, al cual forman una cápsula exterior. Mas no terminan en este centro gris estas fibras geniculadas, sino que toman después una marcha decididamente ascendente, invadiendo la capa molecular del lóbulo occipital. En el momento de su penetración en la corteza occipital se confunde en parte este *fascículo óptico central* con el hacecillo *córtico habenular*, que, según hemos manifestado más atrás, emerge de esta región cerebral.

En su itinerario caudal, el *fascículo basal* va disminuyendo de grosor progresivamente, hasta quedar reducido a un cordón mal limitado de fibras separadas, las cuales corren caudalmente por la región ventral del mesocéfalo, ingresando al fin en la protuberancia.

En este punto, sus fibras más caudales se confunden con las fibras ventrales de la comisura posterior. En todo el trayecto intratalámico, el fascículo basal va recibiendo fibras procedentes del techo óptico, y los territorios profundos geniculados. Estas fibras constituyen una radiación difusa que enlaza los centros ópticos, lóbulos y cuerpos geniculados, con la corteza occipital. Forman parte, por consiguiente, de la vía óptica cortical.

Vía olfatoria central de proyección.—Trátase de una radiación que se origina en los centros olfatorios cerebrales, situados en el territorio olfatorio basal del segmento interno del cerebro, y en general, en todo el ángulo ventral del mismo, regiones denominadas *área olfatoria* y *paraolfatoria* ventral.

Como la figura 9.ª muestra, iníciase este *haz* en el *lobulillo interno* o *post-bulbar*, donde, a nuestro entender, recoge los axones de sus corpúsculos propios; marcha hacia atrás este hacecillo, en parte confundido con la *raíz olfatoria bulbo-basal*, aunque situado en un plano algo superior, para engruesarse progresivamente en su curso caudal. Al llegar a la decusación conjunta de los fascículos *córtico-medialis* y *septo-basalis*, las fibras de la vía de proyección olfatoria se desvían hacia fuera, y una vez en el entrecerebro se confunden con las fibras de dichos fascículos, siguiendo, al parecer, un idéntico itinerario intratalámico.

No hemos visto con claridad el entrecruzamiento de las fibras de este fascículo olfatorio de proyección, pero nos inclinamos a pensar que no

toma parte en la decusación media. En cuanto al destino de estas fibras en los tramos posteriores del encéfalo, poco es lo que podemos decir con seguridad, pues una vez incorporadas a la corriente *córtico-medialis* y *basilaris* no es posible distinguirlas de las demás fibras (fig. 9.ª, *H*).

Es evidente que el fascículo que estamos estudiando contiene fibras de *proyección caudal* y *fibras centrípetas* o de *proyección frontal*. Las primeras asumen los axones de todos, o del mayor número de los corpúsculos que pueblan la región olfatoria basal y área paraolfatoria.

Las fibras *centrípetas* vienen de regiones infravesiculares desconocidas en parte, aunque algunas de estas fibras no son, en suma, sino largas colaterales nacidas en los centros de terminación de las raíces olfatorias. Como nosotros demostramos en los reptiles, esta radiación recibe también colaterales muy largas, emergidas de los cilindros-ejes de los corpúsculos piramidales, cuyos axones, al descender por el interior del septum, emiten ramas largas que se asocian a la corriente olfativa ventral. Tanto estas colaterales como las fibras centrípetas terminan mediante arborizaciones extensas y difusas, ya en los focos corticales olfativos de la base, ya en los bulbos olfatorios. ¿Existe una vía olfatoria de proyección córtico-esferoidal, además de la basal descrita, equivalente a la que mi hermano reconoció en los roedores? Lo consideramos muy probable, pero no hemos visto con claridad otra corriente de proyección que pudiera asimilarse a la vía de los mamíferos que la radiación difusa ya mencionada. Verosímilmente reputamos como de naturaleza olfatoria y parte integrante de la vía central al tenue hacecillo curvo que emerge del ganglio esférico lateral del cerebro, y el cual penetra profundamente en el entrecerebro, distribuyéndose entre las filas celulares más internas del *núcleo preóptico*. Entre los tenues filamentos de esta corriente nerviosa se observan abundantes células intercaladas, que recuerdan al núcleo intersticial que mi hermano descubrió en la estría córnea o cintas semicirculares de los roedores. Es, por consiguiente, muy verosímil que el *núcleo esférico* citado sea un centro olfatorio cortical, y que el hacecillo que de él emerge equivalga a la estría semicircular (fig. 8.ª, *C*).

Bibliografía.

(1) Pedro Ramón y Cajal: *Investigaciones de Histología comparada en los centros ópticos de distintos vertebrados.* Tesis del Doctorado, 1890. *Las fibras de la substancia de la médula de los batracios. Investigaciones micrográficas en el encéfalo de los batracios y reptiles, cuerpos geniculados y tubérculos cuadrigéminos.* Zaragoza, 1894. *Los corpúsculos nerviosos de axón corto o células sensitivas de Golgi en los vertebrados inferiores*, 1897. *Ganglio basal de los batracios y fascículo basal.*

(2) Reissner: *Der Bau des centralen Nervensystem des ungeschwanzten Batrachier*, 1864.

(3) Stieda: *Studien uber das centralen Nervensystem der Wirbelthiere*, 1876.

(4) Fulliguet: *Recherches sur le cerveau du Protopterus annectens,* 1886.

(5) Bellonci: *Intorno della structura e alli conessioni dei lobi olfattorii negli artropodi superiori e nei vertebrati. Ueber die centrale Endigung des nervus opticus bei den Vertebraten,* 1888.

(6) Schulgien: *Ueber der Bau des Nervensystems der Amphibien und Reptilien,* 1888.

(7) H. Rabl-Ruckhard: *Die gegenseitigen Verhältnisse des Chorda Hypophysis bei Haifisch Embryonen,* 1880, y otros trabajos.

(8) Koppen: *Zur Anatomie des Froschgehirnes*, 1888.

(9) Osborn: *Contribution of the internal structure of the Amphibian*, 1888.

(10) Edinger: *Untersuchungen über die vergleichende Anatomie des Gehirns.* 1.° *Das Vorderhirn*, 1888.

(11) A. van Gehuchten: *Le ganglion basal et la commisure habenulaire dans l'encéphale de la salamandre*, 1897.

(12) Elliot Smith: *The fascia dentata. Anat. Anzeiger,* 1896.

(13) Bottazi: *Intorno alla corteccia cerebrale*, 1893.

(14) P. Ramón y Cajal: *L'encéphale des amphibiens*, 1896.

(15) Oyarzum: *Ueber den feineren Bau der Vorderhirns dei Amphibien*, 1890.

(16) Planes Viale: *Sobre aigunos puntos dudosos de la estructura del bulbo olfatorio.*

(17) Calleja: *La región olfatoria del cerebro*, 1893.

CONTRIBUTIONS À L'HISTOPATHOLOGIE DE LA NÉVROLOGIE

PAR

CHARLES SCHAFFER

DE L'INSTITUT NEUROLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE BUDAPEST

La méthode d'imprégnation de la névroglie de Cajal nous instruit en cas pathologiques par des altérations morphologiques du corps cellulaire et des prolongements; elle donne des renseignements excellents sur la topographie de la névroglie pathologique; et enfin elle est de haute importance pour la démonstration des altérations périvasculaires de la névroglie. En ce qui suit je vais faire rapport d'abord sur l'état de la névroglie autour des vaisseaux dans les cas de la démence artériosclérotique, puis sur l'action de certains éléments apolaires dans un cas d'encéphalite syphilitique.

I. Sur les altérations périvasculaires de la névroglie.

L'état normal de la névroglie périvasculaire est reproduit par la figure 1, sur laquelle la cellule *A* est très instructive. Parmi les deux prolongement qui atteignent le vaisseau c'est le prolongement *a* qui montre l'insertion par un pied périvasculaire typique sur la membrane limitante périvasculaire ici reproduite par un bord noir. Il s'agit sûrement d'une coupe axiale de ce prolongement pendant que le prolongement *b* montre plutôt sa surface, d'où résulte que le pied périvasculaire saut aux yeux comme une éventail ouverte. On voit nettement, que les gliosomes qui se rangent comme des fibrilles, s'écartent sur la membrane limitante névroglique périvasculaire (Mlgpr) et se confondent avec les gliosomes des autres pieds périvasculaires voisins.

L'état pathologique de la névroglie périvasculaire apparait en deux formes, l'une progressive et c'est la prolifération névroglique périvascu-

laire, l'autre progressive qui conduit jusqu'à la mort de cet élément, qui consiste dans un dépeuplement névroglique périvasculaire.

Les altérations périvasculaires progressives de la névroglie sont déjà connues par les investigations de Spielmeyer au cours de la fièvre éxanthématique et typhoïde. Autour des vaisseaux se montrent des cellules névrogliques proliférées, qui composent un foyer «symplasmatique», dont la périphérie contient des cellules à bâtonnet ou allongées.

Fig. 1.—Pieds névrogliques périvasculaires en état normal.

Les altérations périvasculaires regressives de la névroglie, qui nous intéressent en ce moment, j'ai eu occasion de les étudier dans les trois cas de la démence arteriosclérotique typique. Tout d'abord ce sont les pieds périvasculaires qui sont transformés en tubérosités terminales privées des rangs gliosomatiques (v. l'image normale) et ne contenantes que des gliosomes diffus (fig. 2). Ces tubérosités terminales occupent ce territoire périvasculaire, qui est connu sous le nom de la *Gliakammer* de *Held;* ce sont des loges périvasculaires qui contiennent un liquide et qui sont presque collabées en état normale. La figure 2—une coupe longitudinale d'un vaisseau—montre deux bord vasculaires; sur l'un, le droit qui est normal, une fine ligne ondulée signifie la membrane limitante névroglique; l'autre, le gauche, est occupé par une suite des tubérosités mention-

nées plus haut. Ces dernières produisent un espace le long de ce bord du vaisseau et il est remarquable que ces tubérosités névrogliques sont des terminaisons de prolongements presque normaux. Sur la figure 3, on aperçoit la décomposition des tubérosités névrogliques, d'où résulte un amas de morceaux amorphes (Gd) autour du vaisseau (*Gliadetritus* d'après *Schaffer*). En même temps on voit déjà l'altération des prolon-

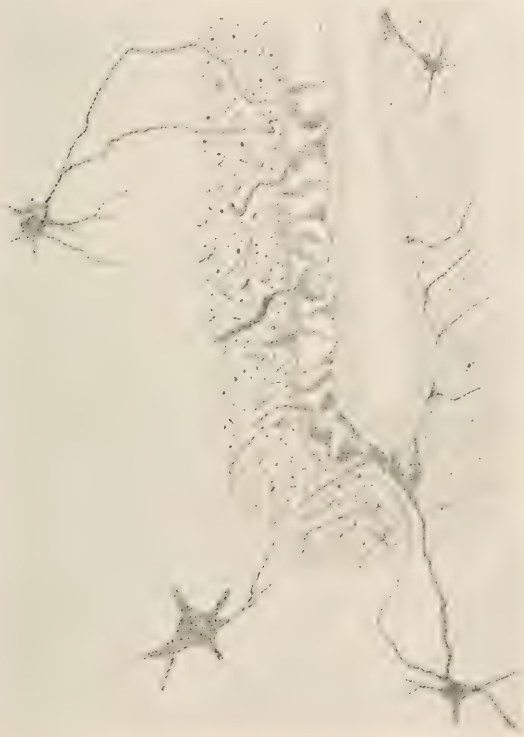


Fig. 2.—Dégénérescence des pieds névrogliques périvasculaires.

gements et des cellules névrogliques, qui sont gonflées et pleines de vacuoles. Remarquables sont encore les nombreux éléments apolaires (ag), qui apparaissent autour du vaisseau pour décombrer les débris. Le procédé atteint le plus haut degré d'évolution sur la figure 4; ici on voit un territoire périvasculaire dépeuplé au point de vue de la névroglie, qui est entouré d'un anneau formé de cellules névrogliques altérées. La paroi du vaisseau (V) est incrustée par des débris névrogliques et tout autour

on aperçoit un tissu privé de cellules névrogliques; ce tissu captive notre intérêt déjà à l'œil nu par sa paleur sur la préparation à l'or sublimé de Cajal. Ce tissu contient encore des cellules nerveuses (nz′) qui se font remarquer par leur tinction faible quoique les contours semblent d'être normaux. Ce tissu périvasculaire pâle, privé des cellules névrogliques, est entouré par une zone de transition, contenante déjà des cellules névrogli-

Fig. 3.—Dégénérescence des pieds névrogliques périvasculaires formant un amas de débris amorphes.

ques altérées au type protoplasmique. On y voit des astrocytes névrogliques, qui se trouvent dans l'état de clasmatodendrose typique (g″), mais aussi des cellules avec prolongements finement granulés, qui nous frappent par leur tinction faible (g′). A l'extérieur de cette zone de transition commence le tissu normal de l'écorce. Dans le foyer périvasculaire caractérisé par le dépeuplement névroglique on aperçoit avec la méthode de Bielschowsky des fibrilles tout à fait sains, tandis que les gaines de myéline démontrent par leur coloration leur décomposition.

Résumons: Chez la démence artériosclérotique il y a de nombreux foyers périvasculaires corticaux, qui consistent dans un dépeuplement névroglique précoce, tandis que les cylindre-axes se trouvent en état sain. Il est probable, que le tissu névroglique réagit aux troubles de la nutrition—donnés chez la démence vasculaire—plutôt que le cylindre-axe et c'est seulement la gaine de myéline qui est de pareille vulnérabilité. Tout

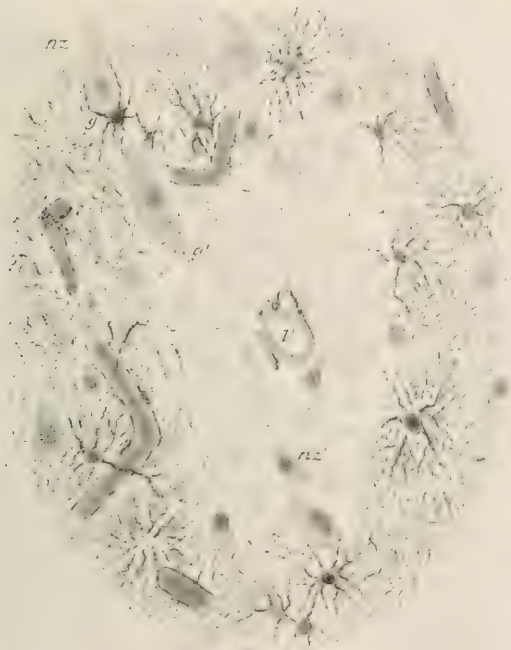


Fig. 4.—Dépeuplement névroglique autour d'un vaisseau.

d'abord ce sont les pieds périvasculaires névrogliques qui dégénèrent, tandis que les prolongements et le corps cellulaire peuvent rester intacts; à une époque ultérieure ces derniers deviennent aussi altérés, et enfin, disparaissants, il se forme une zone périvasculaire privée de cellules névrogliques.

Il est évident pour tout ceux qui connaissent les méthodes de Cajal et de Nissl, que la névroglie périvasculaire notamment les pieds périvasculaires, ne sont à démontrer que par la méthode de Cajal.

2. Sur certains éléments gliophagiques (Globes névrogliques).

Le foyer vaste souscorticale d'émollition a contenu dans un cas d'encéphalite syphilitique certains éléments dont la description brève fût donné par le feu Alzheimer dans son travail sur la pseudosclérose. Il s'agit ici des cellules névrogliques apolaires, dont l'évolution doit être peu connue. La trouvaille de Alzheimer consistait dans des cellules névrogliques démesurées, presque gigantesques, parsemées dans le tissu nerveux

Fig. 5.—Monstre névroglique entouré de cellules apolaires.

qui se décomposent sans devenir fibreuses. Ces éléments possèdent un grand noyau, qui forme des excroissances lobaires et qui font de nombreux plis sur la membrane du noyau; enfin ces noyaux sont pauvres en substance chromatiques. C'est aussi Alzheimer qui a vu, que dans le protoplasma de ces cellules siègent des éléments au type des lymphocites rappelants les cellules névrogliques apolaires et placés dans des trous arrondis du corps cellulaire des monstres névrogliques.

Mes observations personnelles sont les suivantes. Sur le bord de la zone ramollie on voit des cellules gigantesques, dont le corps cellulaire énorme et opaque possède des prolongements gonflés; le noyau clair,

placé sans exception sur le bord du protoplasma, semble être gonflé ou aplati et contient un nucléole excentrique (fig. 5). Accombant à ces cellules monstrueuses il y a des éléments névrogliques apolaires qui paraissent d'être inactifs; ils se trouvent dans les courbures entre les prolongements gonflés. Mais comment ces petits éléments peuvent attaquer les éléments gigantesques, on le voit sur la figure 5, où le corps cellulaire démesuré est entouré par une chaîne des cellules apolaires, qui creusent

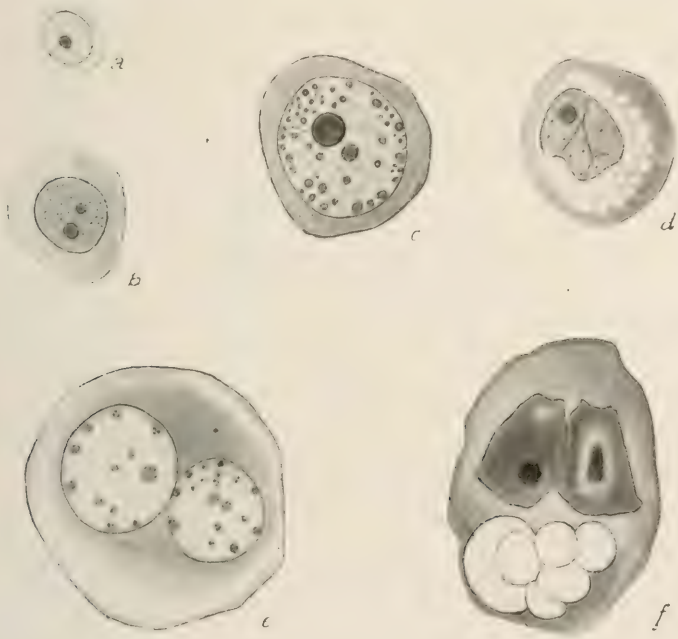


Fig. 6.—Globes névrogliques: *a*, *b*, *c*, *e* = phase progressive; *d*, *f* = phase regressive.

en rongeant à plusieurs points le protoplasma, faisant ainsi un cercle clair autour d'eux mêmes. Dans le voisinage des cellules apolaires le corps cellulaire des monstres névrogliques montre des divers vacuoles, qui sont par leur quantité très remarquables.

Mais il y a encore une autre espèce de cellules qui attaque les monstres névrogliques. Déjà dans le tissu normal, avoisinant au foyer ramolli, on remarque des cellules, qu'on voit reproduites dans la figure 6, *a* et *b*. Ce sont des éléments apolaires un peu agrandis, et siégeants dans les lacunes du tissu nerveux, ils se font remarquer par leur noyau grand et granu-

leux, tandis que le corps cellulaire est représenté seulement par un mince bord protoplasmique. Les mêmes cellules paraissent être beaucoup plus grandes dans le foyer ramolli, comme le montre la figure 6, *c;* on y aperçoit le noyau énormément gonflé—vraiment un géant d'un noyau—qui contient outre le nucléole de nombreux caryosomes; le corps cellulaire même est faible. On trouve de semblables cellules dont le noyau est lobaire et le corps cellulaire est gonflé par la formation de nombreux vacuoles (fig. 6, *d*). C'est un trait saillant de ces éléments, que leur noyau se multiplie par la mitose, d'où résultent des cellules en forme de globe, qui contiennent deux ou trois noyaux (fig. 6, *e*). Cette forme représente la

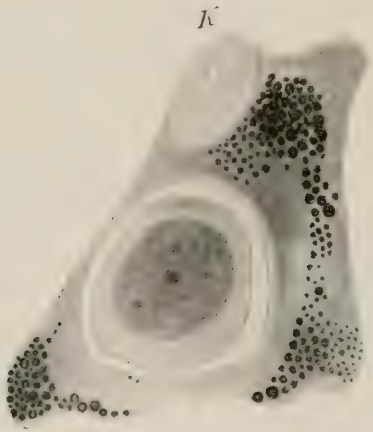


Fig. 7.—Monstre névroglique perforé par un globe névroglique.

culmination de la phase progressive; la phase regressive est donné d'abord par l'atrophie du noyau devenant ratatiné (fig. 6, *f*), puis par l'apparition des vacuoles. Tous ces éléments sont en rapport très étroit avec les monstres névrogliques, comme on le voit sur la figure 7. C'est une cellule monstrueuse, dont le noyau est poussé au bord du corps cellulaire; cette cellule contient des grains graisseux, se noircissant d'acide osmique. (La préparation fut obtenu par le procédé suivant: Durcissement en osmiobichromique (Marchi), puis inclusion en célloidine et paraffine, enfin coloration à la picro-fuchsine.) Dans le corps de cette cellule monstrueuse une cellule globeuse—elle mérite le nom d'un *globe névroglique*—saute aux yeux, qui a perforé le corps cellulaire en fondant autour de soi-même le protoplasma, d'où résulte une formation de vide, une solu-

tion de continuité dans le protoplasma. Il s'agit d'un procédé analogue à la neuronophagie et parceque c'est la cellule apolaire névroglique qui attaque la cellule névroglique à expansions dendritiques, on parlerait á juste titre d'une *gliophagie*, effectué par un globe névroglique solitaire dans le protoplasma d'un monstre névroglique. Pendant cette action phagocytaire le globe névroglique se divise par suite de la mitose, comme on le voit sur la figure 8. Le protoplasma est fortement gonflé et il est hors de doute que sa grandeur tient á la cellule monstrueuse, dont le reste falciforme se serre au globe névroglique étant dans la mitose.

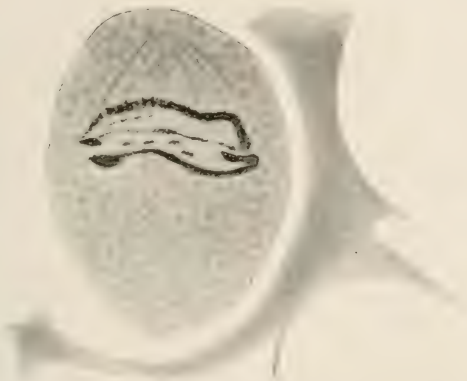


Fig. 8.—Globe névroglique en état mitotique.

Résumons: En cas d'émollition syphilitique on aperçoit l'évolution des éléments névrogliques apolaires; par suite d'une augmentation du noyau naissent des globes névrogliques multipliés par la mitose et qui exercent une action gliophagique. Les élément proliférés représentent des globes polynucléaires qui contiennent un clair suc nucléaire et nombreux caryosomes. La gliophagie signifie une action histolytique aux dépens du protoplasma de la cellule monstrueuse, d'où résultent de monstrueses cellules perforées (fig. 7) et excavées (fig. 8).

Enfin, il faut remarquer qu'au point de vue morphologique il y a une différence tranchante entre les éléments apolaires et les globes névrogliques. Les derniers sont dans leur évolution parfaite plus grands, possèdent plusieurs grands noyaux et montrent dans le protoplasma d'énormes vacuoles, mais jamais des grains colorables à l'acide osmique. Au contraire, les éléments apolaires qui deviennent de plus en plus des cel-

lules granulograisseuses, ont presque toujours un noyau petit, pas de vacuoles mais une structure spumeuse et contiennent des masses granuleuses noircissantes à l'acide osmique. Malgré ces différences assez saillantes ces deux espèces de cellules prouvent leur identité génétique par leur action parfaitement pareille sur les monstres névrogliques et c'est l'effet histolytique qu'exercent ces deux ordres de cellules d'accord. Par conséquence il faut considérer les globes névrogliques comme des éléments apolaires transformés. Ici il faut mentionner, que c'était Alzheimer qui a trouvé le premier dans la pseudosclérose des éléments gliophagiques correspondants à mes globes névrogliques; puis c'était W. Stöcker qui a aperçu exclusivement dans le foyer ramolli de la maladie de Wilson (dégénérescence lenticulaire progressive) des élément névrogliques phagocytaires dans le protoplasma des cellules agrandies, tout comme mes globes névrogliques; enfin c'était Spielmeyer, qui, prétendant l'identitè de la pseudosclérose avec la maladie de Wilson, a trouvé aussi des éléments phagocytaires; aprés les avoir dénommés comme cellules de Alzheimer, il les considère comme des éléments nevrogliques qui à la fin se décomposent.

Conclusion.

Au cours de la dissolution du tissu nerveux par suite d'un processus infectieux et inflammatoire s'évoluent outre les cellules granulograisseuses des éléments névrogliques spéciaux, qui exercent une action gliophagique sur les éléments monstrueuses névrogliques tout comme les éléments apolaires de Cajal. Ce sont des éléments apolaires transformés, qui nous frappent par un noyau grand, quelquefois lobé, granuleux et inclinant à la mitose. De par ci résulte une prolifération de ces éléments, d'où tirent leur origine les globes névrogliques. En vertu de l'action gliophagique de ces globes, le corps cellulaire de ces derniers devient augmenté, tandis que celui des cellules monstrueuses diminué. Cette diminution s'effectue par une action histolytique des globes névrogliques au dépens des cellules monstrueuses et parcequ'il y a de plusieurs globes qui attaquent en même temps la cellule monstrueuse, elle disparaît enfin. Circonstance intéressante, que les globes gliophagiques n'incorporent jamais des débris du tissu nerveux malade; ils s'augmentent par la suscep-

tion des matières dissoutes naissantes du protoplasma des cellules monstrueuses. Après cette évolution ils atteignent une phase regressive; par suite des nombreux vacuoles le protoplasma dégénéré éclate et laisse échapper des grains fuchsinophiles comme les produits de la dégénérescence cellulaire. Ainsi les globes gliophagiques sont une espèce névroglique transitoire et périssable; ils sont d'accord avec les éléments névrogliques à grand noyau qui se trouvent dans la pseudosclérose.

THE GENETIC ORIGIN OF DEMENTIA PRAECOX

BY

SIR FREDERICK MOTT, K. B. E., M.D., L.L.D., F.R.S.

Director of the Pathological Laboratory of the London
County Council Mental Hospitals.
Consulting Physician Charing Cross Hospital.

In attempting to establish in Dementia Praecox the presence of an organic lesion capable of producing such a clinical entity, examination has been made of the nervous system and of the reproductive organs, in this disease.

The Nervous system has been investigated in twelve cases, the results of which have been published. There is as Nissl, Alzheimer, Duston, Klippel, L'Hermitte and others have described, a very widespread morbid morphological change affecting the nucleus and the cytoplasm of the neurones, most marked in the cortex. The nuclei are swollen and irregular, while their nucleoli often show an eosinophile instead of a basophile staining reaction.

The cytoplasm shows absence or a marked deficiency of the basophil substance forming Nissl's granules, a tendency of the cytoplasm to an acidophile reaction, and an excess of lipoid granules. The dendritic processes of the cells are often broken, and there is frequently an irregular arrangement of the cells in Meynert's columns. Where the neuronic changes occur, there is a local glia cell proliferation, the cells being grouped round and often adherent to dengenerated neurones.

The above degeneration does not as a rule lead to death of the cell; consequently although unable to function or function normally owing to synaptic dissociation, the axon projections are intact. Therefore there is little or no fibre degeneration or wasting; the brain in consequence may appear normal to the naked eye.

With regard to the lipoid granules, these are not found in the nerve cells of healthy young adults. They occur in varying amounts in various fatal diseases, and have some relation to the length of time elapsing

between death and the fixation of the tissue. They are, however, found most abundantly in Dementia Senilis, General Paralysis, Amaurotic Idiocy, and Dementia Praecox. They may be regarded as evidence of defective oxidation processes and hypofunction. They cannot be wholly due to post mortem changes in Dementia Praecox, for the lipoid can be seen in the perivascular lymphatics.

The result of chemical analysis of the brain in Dementia Praecox shows a deficiency in neutral sulphur, which also points to defective oxidation processes (Koch and Mann). These facts may be correlated with the tendency to an acidophile reaction of the nuclear substance, which indicates a deficiency in the organic phosphorus. A similar condition occurs also in the nuclear substance of the testis especially affecting the spermatogenic cells. According to Heidenhain this oxychromatin colour with eosin and blue dyes signifies a diminution of organic phosphorus, this diminution of organic phosphorus may be associated with diminished function in relation to oxidation processes (figs. 1-8).

The Gonads. Male.

A. Spermatogenesis.—Spermatogenesis has been compared in 108 cases dying in hospitals and asylums at different ages and in different bodily states, including normal death from shock of injury.

Normal.—It has been found active from puberty to old age (81) with individual variations in degree.

General Diseases.—In cases where severe chronic disease occurred in early life, there has been found absence or deficiency of spermatogenesis.

In adults dead of shock following accident, tuberculosis, dysentery, bronchopneumonia, enteric fever, gangrene of lung, active spermatogenesis was found. It was absent in several cases of prolonged extensive suppuration, and in several cases of cancer. But these were diseases in which an active prolonged nuclear proliferation had taken place.

General Paralysis.—In general paralysis local patches of atrophy with dense fibrosis ocurred in many of the cases examined, but with very few exceptions in a large number of cases active spermatogenesis in all stages was found in spite of intercurrent disease. The atrophied patches were

due to gonorrhoeal epididymitis or localized syphilitic inflammatory affection of the testes. The dense white fibrous patches microscopically examined exhibited tubules consisting of thickened basement membrane without any Sertoli cells or spermatogenic cells of any kind. The atrophic process was due to obstruction of the vasa efferentia and not to a regressive atrophy as in dementia praecox. This moreover was shown

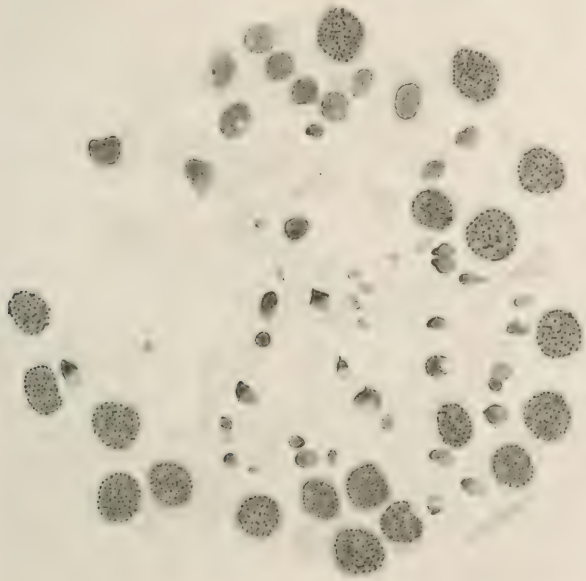


Fig. 1.—Section of seminiferous tubule stained by haematoxylin and eosin from the testicle of a case of dementia praecox of less than two years duration. The large nucleated cells are spermatocytes; the smaller bodies are spermatids or spermatozoa. Observe the varying size and shape, instead of being oval or of a lance head form. Some are vacuolated; others, especially the smaller, are stained entirely by the acid dye instead of the basic. There does not appear to be a normal spermatid or spermatozoon in this section of the tubule. *Magnification* 600.

to be the case by the fact that normal tubules with active spermatogenesis and Leydig cells could be found in the midst of the atrophied tubules.

Dementia praecox.—In 27 cases of dementia praecox of which the testes were examined, either a commencing, a partial, or a complete primary regressive atrophy was evident by the morphological and micro-chemical changes in the spermatogenic epithelial cells and the interstitial cells with

a corresponding thickening of basement membranes and overgrowth of interstitial connective tissue. Haematoxylin-eosin stained sections and sections stained by the Del Río Hortega method, showed according to the stage of regressive atrophy 1) a deficiency of nuclear chromatin in the spermatogonia and spermatocytes; in some of the cells no chromatin threads are visible; in advanced cases spermatogenic cells are absent and only Sertoli cells are seen lining the tubules. 2) In less advanced cases

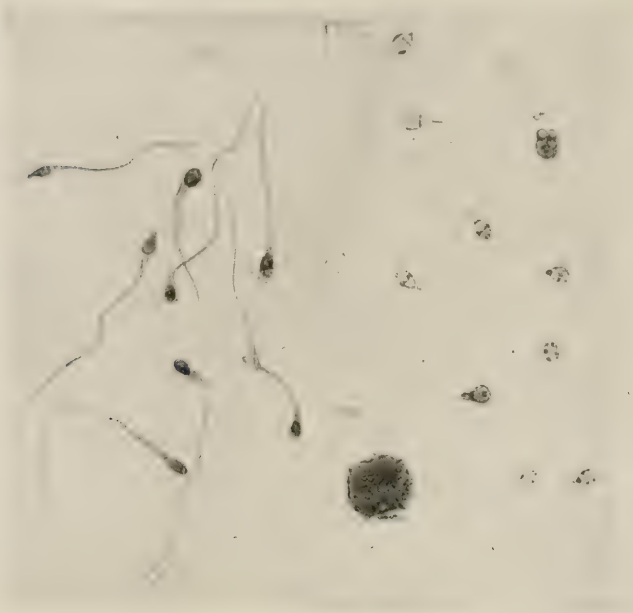


Fig. 2.—Normal spermatozoa from vesicula seminalis from a case of manic depressive insanity, also degenerated spermatozoa from vesicula seminalis of a case of dementia praecox. Second stage. Haematoxylin-eosin. *Magnification* 600.

spermatogenesis may proceed to the heterotypical mitosis of spermatogenesis in some of the tubules, but no spermatozoa are seen. 3) In the earliest cases of which there were two or three of the twenty seven, normal spermatogenesis appeared to be taking place in many of the tubules and to the naked eye the testes appeared normal. However, the young spermatozoa and spermatids frequently showed early morphological and microchemical changes indicative of death or degeneration. The heads of the spermatozoa did not present a normal lance head shape of uniform size. They are often of variable size, irregular shape and outline, and what

is still more significant instead of yielding a basophile reaction, they are stained pink throughout by the eosin (fig. 1). With few exceptions these testes of dementia praecox showed less evidence of active spermatogenesis than the testes of an old senile dement aged 81 at death.

The Sertoli cells contain lipoid granules even when there is a complete disappearance of the spermatogenic cells. There is a thickening of basement membrane and proliferation of interstitial fibrous tissue in proportion to the atrophous changes in the spermatogenic epithelial cells.

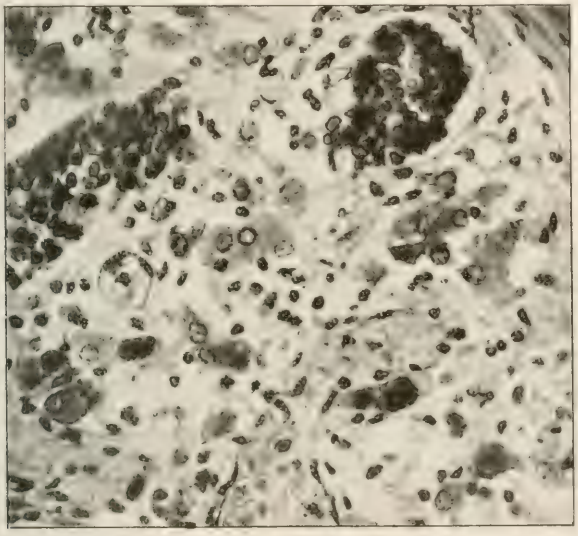


Fig. 3.—Section of testis of new-born child. Showing embryonic tubules and polygonal mature interstitial cells with round nuclei. Many small immature cells are present but not so distinctly seen lying in loose areolar tissue. (Staining haematoxylin-eosin.) *Magnification* 410.

Spermatozoa are found in the seminal vesicles, and it was apparent that the spermatozoa may remain in the vesicles for a long time after they have ceased to be formed in the testes. The degenerated or dead spermatozoa give an acidophil reaction of the head. In Dementia Praecox the contents of the seminal vesicles were either devoid of spermatozoa or the spermatozoa as a rule gave an acidophile reaction (figure 2).

B. Internal Secretion.—The interstitial cells of Leydig are normally present in great numbers at birth (fig. 3); having determined the male sexual characters, they undergo a regressive atrophy, and at 4 months the spermatic tubules are twice the size of the tubules at birth and closely

approximated; the interstitial cells have now almost entirely disappeared, only a few isolated polygonal eosin stained cells with normal nucleus and chromatin network can be found (vide fig. 4). They do not reappear till puberty. At birth and in the adolescent stage they are present in large numbers; they are polygonal in shape, and tend to form a syncitium with a markedly acidophil cytoplasm in which frozen sections, stained by Scharlach, shows it to contain lipoid droplets. In haematoxylin eosin

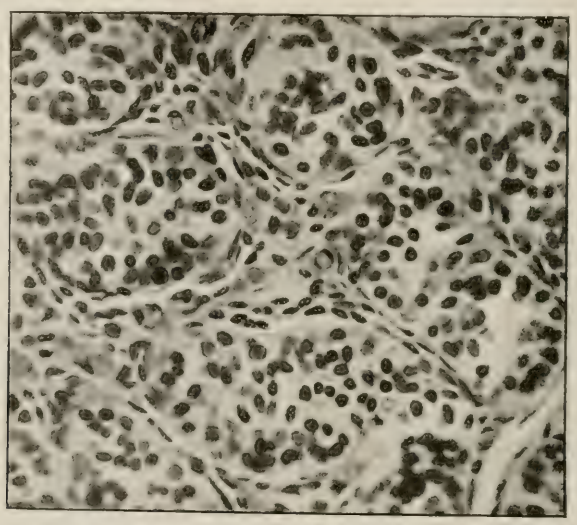


Fig. 4.—Section of testis of child, aged 4 months. The tubules are nearly double the size and approximated; here and there are small areas containing a few small faint pink polygonal cells, but for the most part the normal interstitial cells have disappeared. The portion of the section in the centre containing the residue of the interstitial cells was found after search. (Staining haematoxylin-eosin.) *Magnification* 430.

sections mounted in Canada Balsam this lipoid is dissolved out, giving the cytoplasm a vacuolated appearance. There is some evidence to show that these cells are continually maturating, undergoing degeneration and regeneration by nuclear mitosis. It is probable that the lipoid contained in the cells is utilized by the Sertoli nurse cells for developing the tails of the spermatozoa. It is possible that the formation of the lipoid by the decomposition of the acidophile cytoplasm may liberate a hormone into the blood. There is generally speaking a correspondence between the existence of clumps of normal eosin stained Leydig cells and active spermatogenesis. In the great majority of the cases of dementia

praecox examined, there were marked changes in the interstitial cells. Whereas, in General Paralysis clumps of eosin stained cells could be seen in sections of the testes with a low power magnification, in the great majority of cases dementia praecox eosin stained clumps were not visible; under a high magnification the nuclei are pale, oval or irregular instead of round, and there is a deficiency of chromatin; the appearances suggest a failure of these interstitial cells to maturate (vide C fig. 8). Fibroblasts and dense fibrous tissue, clearly visible by the Hortega method of staining, tend to replace the Leydig cells. These changes are most marked the atrophied tubules are seen and there is a certain degree of correspondence.

Pigmentary degeneration was found in the Leydig cells in 7 of the 27 cases; in one of long duration most marked. This pigmentary degeneration is not found in the normal testes of adults, but it is present in old age, and in men suffering with psychoses dying in the involutive period of life. Indeed the same atrophie changes found in the testes of cases of where dementia praecox I have found in a number of cases in which dementia has ocurred in post adolescent psychoses (Vide bibliography 12).

Female gonads.

Comparative histological investigation of ovaries obtained from a large number of patients dying in Asylums and some few in hospitals, altogether over 100 cases, showed that there is in Dementia Praecox, Congenital imbecility, and various psychoses, a definite tendency to failure of development of the Graafian follicles. This is in marked contrast with the condition of the ovaries usually present in cases of General Paralysis dying before the involutional period has set in. Some maturation in the psychoses however, does occur, and recent corpora lutea can sometimes be found, but in general there seems to be total arrest of development of the primitive follicles, often with a premature sclerotic involution of the gland.

The relatively few primitive follicles seen in young women suffering with Dementia Praecox, the deficiency of nuclear chromatin in those that remain, the failure of these follicles to proceed beyond the very first stages of maturation are facts which accord with the condition in the male

reproductive organ of a failure of nuclear productive energy of the gonads.

Internal Secretion.—As there is a progressive failure of the primitive follicles to maturate and to disappear and be replaced by dense fibrous tissue, it follows that the thecal cells and the cells of the granulosa do not form, consequently the internal secretion which is a product of the activity of one or both of these structures must also fail correspondingly.

Other Endocrine Glands.—No constant changes have yet been established.

Cases of hypothyroidism shewing pituitary and ovarian change have shewn a diminished basophile reaction in the neurones of the cortex, associated in some cases with an acute psychosis.

The suprarenal glands have shewn in a large number of cases of Dementia Praecox a diminished lipoid content. This change is not a specific one, although the connection between these glands and the gonads is undoubted.

Acute dementia praecox.

A remarkably interesting, fatal case of acute Dementia Praecox has recently come under my observation and since it strongly supports the conclusion that this disease is of biogenetic origin, I will describe it in full.

M. N.—Aged 19 admitted Claybury Asylum 10, 11, 21 died 21, 11, 21.

Family History.—*Paternal Heredity.*—Father insane, died in a private asylum—Father's sister one of 12, insane.

Maternal Heredity.—Grandmother Diabetes, Grandfather insane, Mother's brother one of 9, nas insane.

He is one of a family of 5. One brother died of bullet in brain, ? accident or suicide. A sister suffering with recurrent insanity admitted to asylum for the 4th time with sex delusions. Brother and sister who visited patient normal.

Personal History.—Intelligence above the average and a good athlete. Nothing noteworthy in early life beyond normal infantile diseases. Temperamentally he was optimistic and cheerful.

Present Illness.—He had been working hard for his examination; a week before the examination he suffered from insomnia, and at the time

of the examination was rather excited and had to be accompanied by his sister to South Kensington. He passed the examination.

He was then taken to seaside for three weeks and the first week was very depressed and refused food, but subsequently improved and returned home comparatively normal. He relapsed on returning home, his relatives believing the shock of his sister being certified again being the determining cause. He was deeply depressed and stated that he had been guilty of a great sin. He asked for poison.

He was sent to the Infirmary about November 4th, and while there appeared to the Superintendent, to be a case of profound melancholia. He had a number of sores and picked himself while at the Infirmary.

The certificate states:

He is acutely melancholic, agitated, at intervals, and constantly picking at the skin of his face. Speaks reluctantly and only in a whisper. Tells me he is done in for robbing people. When addressed he hangs his head down and closes his eyes.

Physical state on admission.—Healing and dry sores on body, principally on legs.

Breath sounds clear as far as heard.

Heart action very rapid Pulse 140, no murmur heard.

Tongue dry and furred.

Abdomen retracted but normal on palpation. Constipated bowels at any time open with enemata.

Nervous.—Reflexes normal but knee jerks somewhat exaggerated. General hyperaesthesia—He apparently was particularly hyperaesthetic over abdomen and spine.

Pupils equal, react to light and accommodation.

No ocular paralysis (transient external rotation of his left eye was once observed.)

Mental.—He varied between a dull semi-conscious resistance to all interference, to a period of partial consciousness when he recognised his relatives and spoke in a low indistinct undertone. He had no control of his organic sphincters and was continuously wet.

Course.—The temperature was normal on admission but rose to 100 and later to 102, it was normal or subnormal for two days before death.

A condition of erysipelas of the left side of upper face became evident

about November 14th and began to fade and became scaly on the surface by the 19th and 20th.

He was seen on the 16th and on that day blood was taken which showed slight leucocytosis, and a blood culture which proved sterile. A film from a septic sore showed a mixture of many bacteria, staphylococ cus, short chain streptococcus, and diptheroids.

He was lumbar punctured on the 18th, and about 20 c. c. clear fluid with drawn. Sterile on culture on serum agar plates. No protein or leucocytosis. The sample examined contained a small amount of blood.

He first vomited on the 18th and about 5 times on the 19th-bile stained fluid. He ceased to be able to swallow towards the evening of the 19th. Some tendency to head retraction was developing. He was placed on glucose saline rectal injections and absorbed over a litre of this during the night 20th-21st. He was also given 10 c. c. antistreptococcal serum.

During the night of the 20th-21st his pulse became imperceptible at the wrist, and his respirations rose to over 40. I am indebted to Dr. Petrie for the clinical notes of this case.

The Post Mortem Examination was made the next day after death and beyond congestive hyperaeaemia of the brain and its membranes, nothing noteworthy was found to account for death. Careful examination of all the organs was made, and microscopic examination also; here again nothing was found to account for death, except congestion of the vessels, throughout the brain, and minute haemorrhages, especially were these observable in the medulla oblongata. No where could any evidence of micro-organisms or inflammatory reaction be seen. There was congestion of the vessels in the portal system but not more marked than one might expect from heart failure. The valves of the heart were normal and the muscle shewed no marked change sufficient to account for its rapid action. No marked change was observable in the thyroid or suprarenal glands. The only organs, besides the brain, which did show a notable change were the testes which weighed when freed from tunica albuginca and epididymis, only 8 grammes each, which is less than half the normal weight. They presented a uniformly grey instead of a white appearance quite like the organ in advanced cases of dementia praecox. Strange to say the microscopic appearances are exactly the same as the testes of the brother who died in a London Hospital from a bullet wound

of the brain (suicide or accident), the organs of this case having been sent to me when I was seeking normal material from cases that died of injury. Six years later the present case came under my notice; the name of the patient was unusual and when I examined the sections of the testis I recalled the fact that it was the same name as the injury case. Here then were two brothers having this very characteristic regressive atrophy of the testes. Both highly intelligent and both successful in their professional careers, one probably died under circumstances which pointed to possible suicide, the other as we see, died of exhaustion and heart failure of acute restless melancholia with delusions and later symptoms like a meningismus. Although in the numerous cases of which I have examined the nervous system, there were a few that died of acute illness such as pneumonia and dysentery, in the majority pulmonary tuberculosis was the cause of the fatal termination, but the changes in the reproductive organs of either sex and of the nervous system were practically the same whether death occurred from chronic or acute disease.

This case is however of special interest because it appears to conform to the description which Kraepelin gives when he refers to the investigations of Reichardt in which he says "it has become probable that we have to do with an acute 'cerebral oedema' with rapid changes of the brain which cause an enlargement of volume and therewith the appearance of fatal cerebral pressure". The notes of the symptoms during life and the post mortem and naked eye and microscopic appearances of the nervous system about to be described accord with this condition. It may be remarked that the congestive stasis and cellular changes in the brain are out of all proportion to the appearances met with in other organs. The morbid changes in the testes are of long standing and must have preceded a long time the acute mental break down.

The Morbid Changes in the Central Nervous System.—Sections of the brain and spinal cord were cut by the freezing microtome and stained with Scharlach-haematoxylin. The ganglion cells in the cortex, the basal ganglia, the pons, medulla, and spinal cord showed lipoid granules in the cytoplasm. The cells of Purkinje of the cerebellum did not show any obvious lipoid. The lipoid granules were most abundant in the cells of the cortex and basal ganglia; especially were they abundant in the large cells of the thalamus; they were seen however in the cells of the pons, medulla, and spinal cord.

Sections from the same regions were cut in paraffin of 5 μ thickness and stained by Nissl method, by polychrome and by toluidin blue and eosin and mounted in Canada Balsam.

Changes in the nucleus of the ganglion cells.—The nuclei are greatly swollen and cause a distorted shape of the cell; this is most marked in the small pyramidal cells of the cortex and the polymorph layer and especially are the stellate layers of cells of Cajal affected. The nuclei of these cells are much swollen and very pale (vide figs. 5 and 6). The cytoplasm

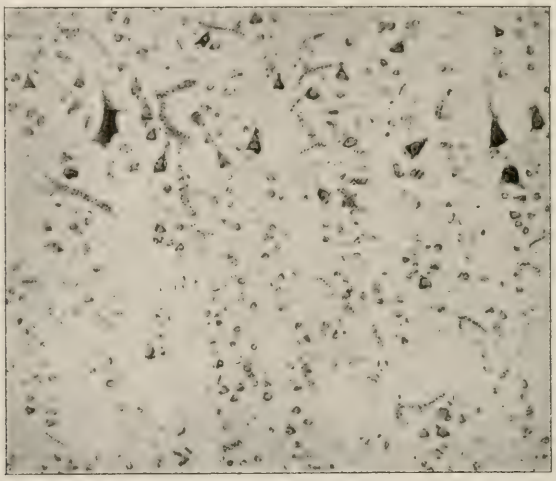


Fig. 5.—*Photomicrograph I.*—Section of Ascending Parietal Convolution stained by Nissl method showing large pyramidal cells beneath which is the granule layer of stellate cells, mostly the small type, and with swollen nuclei and very pale staining. *Magnification* 160.

can hardly be seen owing to the swelling of the nucleus; there are vacuoles in it owing to the lipoid having been dissolved out. Many very pale neuroglia cells can be seen in all regions of the cortex, and groups can be seen adhering to or collected around degenerated cells (fig. 6).

Nissl Granules.—Very few even of the large cells of the cortex, the basal ganglia, pons, medulla, or spinal cord, show a proper pattern of Nissl granules. Usually there is a crumbling of the granules, and a tendency for the basophile substance to appear as a dust. The nucleus of the multipolar cells of the spinal cord, pons, and medulla, and the large Betz cells show less change, and there is a fair amount of basophile substance. It is the smaller cells of the brain in which the nuclear swelling

is most marked, that the basophile stainable substance is most deficient (figures 5 and 6).

The cells when stained by polychrome or toluidin blue and eosin show a micro-chemical change. The nuclear membrane and the intra-nuclear network have lost their delicate and clear blue thread like appea-

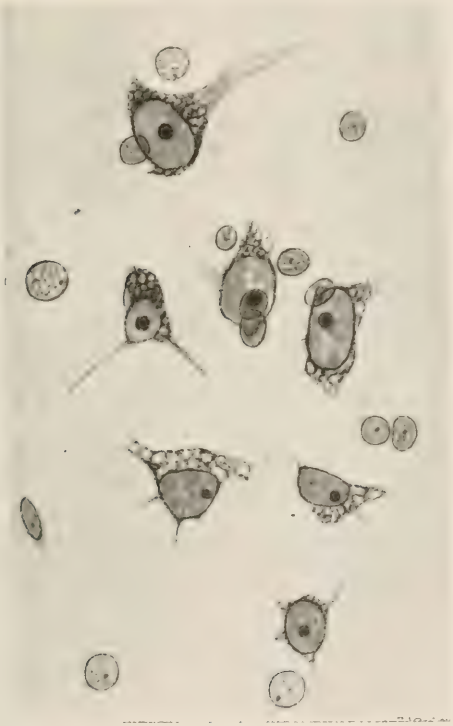


Fig. 6.—Section of Frontal lobe stained by original Nissl method. A group of 4 large stellate cells showing vacuolation of cytoplasm, due to lipoid granules having been dissolved out. The nuclei are greatly swollen. Adherent to one cell are pale glia cells. Beneath are two stellate cells, which on account of the great swelling of the nucleus have lost their stellate form and the finely vacuolated cytoplasm is hardly seen. *Magnification* 1.000.

rance. The threads of the network are of a faint purple colour and thicker than normal; the nucleolus instead of being a deep blue is purple or often pink, indicative in the former case of a partial, and in the latter of a complete acidophile reaction.

To sum up, there are morphological and microchemical changes in the brain indicative of an acute nuclear degenerative change which

can only be accounted for by a primary biogenetic failure of durability.

The Testes.—Frozen sections stained with Scharlach and haematoxylin showed abundance of interstitial lipoid and lipoid granules in the cells of Sertoli, both in those tubules where spermatogenic epithelium was still present, and in those in which the Sertoli cells were alone present. (vide figs. 7 and 8, A). Haematoxylin-eosin preparations mounted in Canada Balsam showed tubules in all stages of primary regressive atrophy.

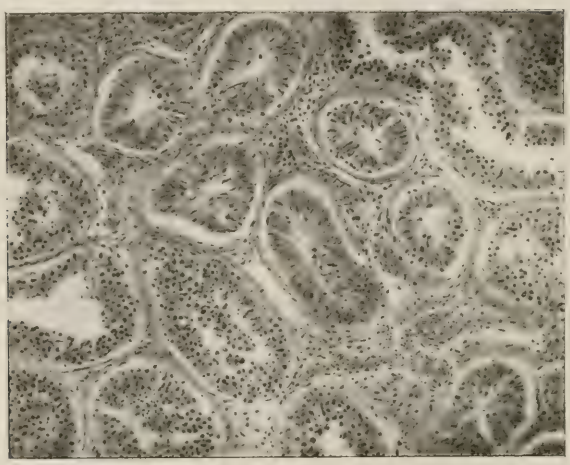


Fig. 7.—Section of testes stained haematoxylin eosin. Five tubules are seen in which there is complete or almost complete regressive atrophy. There is a dense interstitial fibrosis. There are other tubules in which spermatogenesis can be seen but which upon higher magnification show the process to be incomplete (vide fig. 8). *Magnification* 110.

Spermatic Tubules; in some of the tubules only a thickened basement membrane exists lined by Sertoli cells, in others there are all stages of regressive degenerative atrophy of the spermatogenic epithelium shown by a failure of nuclear chromatin in spermatogonia, spermatocytes, and spermatids (vide fig. 8). Where spermatids and spermatozoa are seen, there is evidence of a micro-chemical change; many of the heads of the spermatozoa have not a lance head shape, and many give a marked acidophil reaction corresponding to the condition which I have found in other cases.

Sections stained by the Hortega method showed the heads of the spermatozoa, but although the staining was very successful iunlike sec-

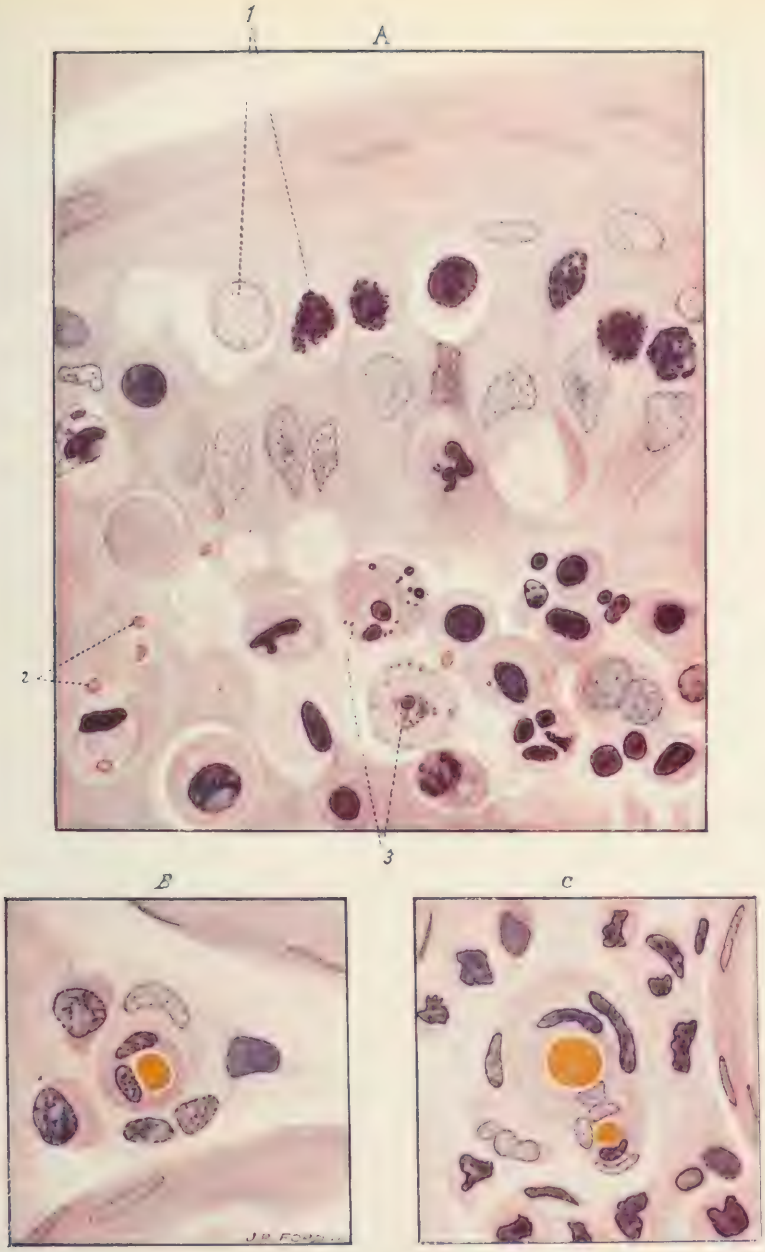


Fig. 8.—*A*. *Spermatogenesis.*—Section of tubule of testis, stained with haematoxilin-eosin. Externally is seen the thickened basement membrane, lying on it are the spermatogonia and Sertoli cells: 1, points to two nuclei, one with abundance of chromatin, the other degenerated and showing no chromatin; 2, heads of dead spermatozoa stained red with the eosin; 3, two spermatids, lower one degenerated chromatin stained red, upper with two purple stained heads of developing spermatozoa.—*B*. Interstitial tissue situated between less atrophous tubules, shows 4 interstitial cells around small vessel, one with nucleus divided to form two young minature Leydig cells.—*C*. Interstitial tissue situated between more atrophous tubules-more miniature interstitial cells seen with smaller, irregular polymorphic nuclei, some of which are deficient in chromatin. Oil immersion 1/12 ocular 4. *Magnification* 850.

tions of normal testes the spermatozoa exhibited no visible evidence of having acquired tails.

Interstitial Tissue.—There is an overgrowth of fibroblasts; the cells of Leydig are diminished in size and numbers; the nuclei of the cells are deficient in chromatin, smaller than normal, irregular in shape instead of round, the cytoplasm is deficient in eosin staining substance, and the appearance of the cells generally is that of immaturity (vide fig. 8, Band c).

Sections stained by the Del Río-Hortega method show a great increase of fibrous interstitial tissue, the amount in different regions of the organ being proportional to the atrophy and disappearance of nuclear substance of the spermatogenic epithelium.

Summary.

This case is of interest from the following points of view:

1) A family history of insanity on both paternal and maternal sides.

2) A brother died of bullet wound of brain (accidental?); a pronounced regressive atrophy of the testis found similar in every respect to that of the patient; a sister four times in Asylum—Recurrent manic-depressive insanity with sexual delusions; a brother and sister normal; all the family highly intelligent.

3) The absence of evidence of intercurrent disease; *post mortem*—death resulting from heart failure with cerebral congestion and oedema.

4) Pronounced nuclear and cytological changes in the neurones generally, but of the small cells of the cortex cerebri in particular; especially are the layers of stellate cells of Cajal affected.

5) The micro-chemical and morphological changes in the nuclear material of the cortex cerebri and of the testes can best be explained by a germinal biochemical deficiency.

The conclusions supporting the physiogenic origin of dementia praecox.

The fundamental clinical disorders of dementia praecox are a weakening of judgment, of attention, of mental activity and of creative ability, the dulling of emotional interest and the loss of energy, lastly the loosening of the inner unity of the psychic life. Now if we assume that the

neuronic changes show 1) a progressive suspension of function of some neurones associated with 2) such intense biochemical and morphological changes in other neurones as to indicate suppression of function, we are able to explain remission or partial remission of some of the symptoms, and sudden changes from stupor to impulsive behaviour.

Suspension of neuronic function due to hypofunction from defective oxidation processes caused by auto- or heterotoxic conditions may vary in intensity and degree, but suppression of function owing to germinal lack of durability is incapable of any remission but is progressive, so that even when a remission of some of the symptoms occurs there is a residuum of weak-mindedness, *dementia simplex*, which is progressive and continuous. It should be mentioned that the neurones are in the normal individual, permanent cells adapted for a prolonged life and protected by special anatomical conditions from injury and disease.

Now it is known that some cases which at first clinically appear to be cases of dementia praecox recover. Moreover, some cases of confusional insanity or benign stupor of Hoch may present a clinical picture of dementia praecox and recover completely. It must be supposed that these cases are due to a hypofunction, and we should probably find a general condition of lipoid granules in the neurones with basophil chromatolysis and disappearance, or partial disappearance of the Nissl granules.

But evidence of a biochemical and morphological degeneration of the nucleus points to a condition which would end in supression of function, although this condition does not necessarily imply death of the neurone and atrophy of the axon (fig. 9). The morphological changes implying suppression of function are found especially in the cortex and particularly the cortex of the frontal lobe (highest evolutional level) in which neuroglia proliferation is most marked. Associated with this are universal changes in the various regions of the brain pointing to hypofunction, viz., lipoid granules in the cytoplasm and in many cells an oxychromatin or a tendency to an oxychromatin reaction of the nucleus.

The affection of the stellate intercalary cells which enter into the synapse, and the evidence I have adduced of the importance of these cells in connection with oxidation processes productive of neural energy and transmission of nervous impulses, suggest that a hypofunction or suspension of function of these neurones would lead to a synaptic dissociation and thereby account for psychic dissociation and the coming and

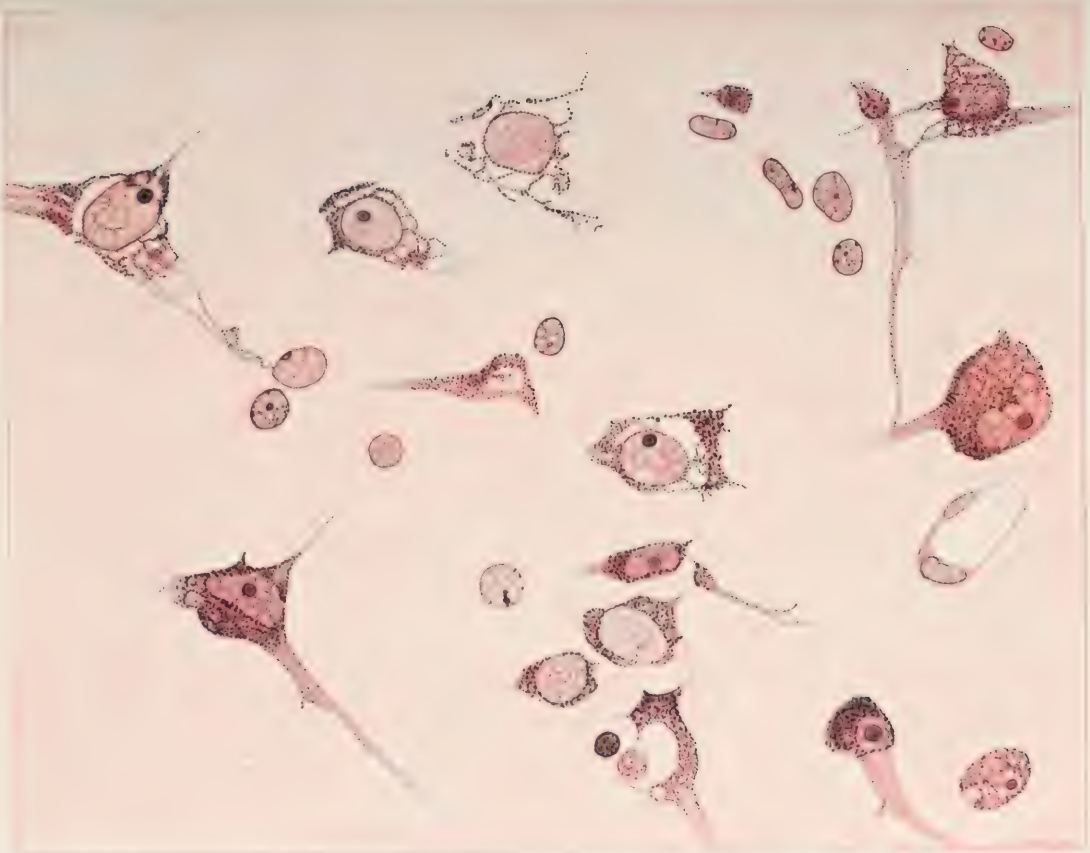


Fig. 9.—Section of cortex of angular gyrus of case of dementia praecox in a soldier aged 21 at death. Symptoms of about three years duration. Degenerated pyramidal cells. Observe the swollen nucleus with intranuclear network. There are no Nissl granules seen, only a purple dust and vacuoles. The nucleolus is stained a reddish purple instead of blue. The neuroglia cells are faintly stained in comparison with the normal. Some of the pyramidal cells are undergoing autolysis, and one shows two neuroglia cells within a hollow space of the cell. Near this is a small stellate cell with greatly swollen nucleus. (*Magnification* 4, ocular, and 1/12 oil immersion.)

going of symptoms; or where there is a permanent morbid change, to a suppression of their function with permanent dissociation.

We have thus two morphological conditions which will account for undamental disorders, and the nature of these disorders will depend upon the cerebral structures affected whether in such a way as to produce suppression or suspension of function. Naturally the nature of the mental disorders will also depend upon the localization and the relative intensity of the suspension, or suppression of function of the neurones.

It is quite probable that there is a hypofunction of the whole of the bodily tissues; there is certainly a diminished vital resistance to microbial infections. A large percentage of these cases of Dementia Praecox die of tuberculosis, but my observations show that exactly the same neuronic changes can be found in Dementia Praecox that have died of acute pneumonia or as in the case of Acute Dementia praecox described without any intercurrent affection to account for death. So that altrough it is common to find stupor in patients affected with active tuberculosis and although the absorption of toxins may, therefore, have played a part in the production of some of the symptoms, yet I have formed the conclusion that the essential cause of this disease is an inborn germinal defect.

In conclussion I would like to express my great apreciation as a neuropathologist in being asked to contribute to a memorial volume in honour of Professor Ramón y Cajal, who by his long pioneer and original researches on the nervous system has done so much to establish and lay the foundations of our present knowledge of its structure and functions.

Bibliography.

1. Alzheimer. *Centralbl. f. Nervenheilk.*, 1900, p. 296.
2. Battelli, F., und Stern, L, «Die Katalase», *Ergebnisse der Physiol.*, 1910, x.
3. L'Hermitte. «Les Démences Précoces», *Traité internat. de Psych.*, 1911.
4. Hoch, August. «Benign Stupors», *Cambridge University Press,* 1921.
5. Kräepelin. «Dementia Praecox and Paraphrenia». Translations from the eighth German edition of the *Text-book of Psychiatry*, iii, part. 2, section in the «Endogenous Dementias».
6. Koch, Waldemar, and Mann, Sydney. «A Chemical Study of the Brain in Healthy and Diseased Conditions, with especial reference to Dementia Praecox», *Arch. of Neur. and Pszch.*, iv.
7. Marinesco, G. «Recherches histologiques sur les Oxydases», *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1919, lxxxii, no. 2.
8. Mott, Sir Frederick W. «Preliminary Note on the Microscopic Investigation of the Brain in Cases of Dementia Praecox», *Arch. of Neur. and Psych.*, iii.
9. *The Morison Lectures*, 1921. *The Psychopathology of Puberty and Adolescence. Journal of Mental Science*, July 1921, and *Arch. of Neur. and Pszch.*, vol. viii.
10. *The Maudsley Lecture*, 1921., *Arch. of Neur. and Psych.*, vol. viii and *Journal of Mental Science*, July 1921.
    «Normal and Morbid conditions of the Testes from Birth to Old Age in One Hundred Asylum and Hospital Cases», *Brit. Medical Journal*, 1919, ii, pp. 655, 698, 737.
11. «Studies in the Pathology of Dementia Praecox.» *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1920, vol. xiii (section of Psychiatry), pp. 25-63, and *Arch. of Neur. and Psych.*, viii.
12. Mott, Sir Frederick W. (Part I) and Such, Miguel Prados y (Part II). «Further Pathological Studies in Dementia Praecox, especially in relation to the Interstitial Cells of Leydig.» *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1922, volume xv (section of Psychiatry), pp. 1-30, and *Arch. of Neur. and Psych.*, volume viii.
13. Pighini, Giacomo. «Chemische und biochemische Untersuchungen über das Nervensystem unter normalen and pathologischen Bedingungen, vii. Mitteil ung über die Autolyse des Nervengewebes, i, von Carlo Fontanesi», *Biochem. Zeischr.*, 1914, lxiii, p. 337.
14. Idem. «The Organic Metabolism in Dementia Praecox», *Arch. of Neur. and Psych.*, vol. iv.
15. Pighini, G., and Barbeiri, P. *Chemische und histochemische Untersuchungen über die Lipoiden Abbaustoffe des Gehirns bie Progressiver Paralyse.*
16. Renaudie, Henri. «A contribution to the Study of the Pathological Anatomy of Dementia Praecox». *Dementia Praecox Studies*, vol. ii, 1919, pp. 97-130.
17. Wada. *Obersteiners Arbeiten*, xviii, p. 313.

Resumen.

Ha examinado microscópicamente los testículos de 27 casos de demencia precoz, 4 de demencia primaria con síntomas en la post-adolescencia y más de 100 de otras enfermedades agudas y crónicas. También ha examinado los ovarios de más de 100 casos, de ellos 20 de demencia precoz.

Testículos.—En todos los casos de otras enfermedades, incluso en 20 sifilíticos, ha encontrado espermatogénesis activa, en tanto que en los 27 casos de demencia precoz y los 4 de demencia de la post-adolescencia era evidente una *atrofia primaria regresiva*. En los casos adelantados (el 55 por 100) faltaba la espermatogénesis, y en muchos sólo se veían células de Sertoli. En casos menos adelantados, la espermatogénesis va precedida de mitosis heterotípicas, pero con escasos espermatozoos, y espermatidas mostrando indicios de regresión y muerte, siendo menos activos estos testículos que los de un anciano de 81 años.

Ovarios.—En los casos de demencia precoz, algunos de imbecilidad congénita y en varias psicosis, existe una tendencia definida hacia la falta de desarrollo del folículo de Graaf y tempranas aberraciones involutivas; deficiencia de cromatina en los escasos folículos, incapacidad de evolucionar más allá de la maturación.

Los períodos críticos de la vida, en lo que se refiere a las enfermedades mentales, son la adolescencia y los períodos climatéricos, en los cuales las funciones sexuales maduran y decaen, demostrando sus relaciones recíprocas. En la demencia precoz existe una senilidad precoz que comienza en la pubertad o en la primera adolescencia.

La teoría fisiogénica, en contraposición a la psicogénica, presupone un estrecho margen fisiológico de capacidad funcional y fuerzas físicas (parto y lactancia), fisiológicas (emociones, conflictos mentales, insuficiencia en glándulas endocrinas) o patológicas, que producen una inadecuación genética y falta de energía vital que excita, despierta o acelera la desintegración de la unidad psíquica. La última en mostrarse ontogénicamente y la primera en desaparecer filogenéticamente, según ha dicho Hughlings Jackson, pudiéndose, quizás, explicar porque la inadecuación genética tendría mayores probabilidades en la corteza cerebral, que ha de formar

sus innumerables millones de células de unas cuantas células protoméricas del tubo neural. Este desarrollo del *neo-pallium*, que constituye uno de los principales rasgos del *homo sapiens*, le hace menos estable y más propenso a la suspensión o falta de desarrollo.

En su trabajo «Studies in the Pathology of Dementia Preacox» (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. XIII, part. III, 1920) describió los resultados de las investigaciones microscópicas del cerebro y de los órganos de reproducción en 10 casos de demencia precoz, y destacó hechos para fundar la opinión de que procesos de oxidación deficiente en el sistema nervioso, sobre todo en la corteza, explicarían la hipofunción, disociación sinóptica y desintegración de la unidad psíquica, que terminarían por una demencia progresiva determinante de la supresión de la función.

A CHE SERVONO GLI AXONI CENTRIFUGHI SULLE VIE DI SENSO?

NOTA DI

EUGENIO TANZI

Professore ordinario di clinica delle malattie mentali e nervose nel R.° Istituto di Studi Superiori in Firenze.

Come è noto, si deve a S. Ramón y Cajal la scoperta veramente inaspettata d'axoni centrifughi nella compagine del nervo ottico: axoni la cui cellula risiede a monte, forse nel corpo genicolato, e che si lasciano scorgere con la terminazione a valle, cioè nella retina. Estendendo le sue ricerche, l'insigne maestro dimostrò che l'esistenza di neuroni orientati a ritroso non è una singolarità della proiezione ottica, ma un fatto costante anche nell'altre vie sensitive d'ogni genere e grado. Lo stesso accade nelle vie omolaterali e contralaterali che congiungono i centri sensoriali della corteccia (doppî) al rispettivo centro soprasensoriale o psichico o mnemonico (unico).

Data la legge della polarizzazione dinamica come la formularono Cajal e van Gehuchten, si domanda: che azione esercitano lungo le vie di senso questi neuroni certamente impervî ai messagge del mondo esterno? Scarsi e sperduti nei binarî delle importazioni, ma improprî a funzioni centripete, anzi in evidente dipendenza dai centri corticali, che cosa possono mai scaricare questi organi enigmatici sugli apparati periferici di senso, dove mancano organi contrattili e secretorî, dove tutto sembra destinato a ricevere le notizie del di fuori, non già i comandi del di dentro? Il quesito non è privo di curiosità; e per quanto possa sembrare spinoso, Cajal non mancò di porlo a sè stesso.

Egli attribuì alle fibre di cui parliamo un'azione tonica e dinamogena sul processo dell'attenzione. Invece Paul Flechsig le ritenne moderatrici delle sensazioni. Le due risposte non sono inconciliabili, anzi possono integrarsi a vicenda.

Non intendo dipartirmi dal concetto fondamentale di questa integrazione. Soltanto, vorrei metterne in chiaro la fecondità, mostrando somma-

riamente quanti fenomeni di psicologia normale e patologica troverebbero lungo questi neuroni capovolti e tutt'altro che ipotetici il loro preciso itinerario. Certamente, nulla o ben poco più d'un semplice itinerario; ma in psicologia localizzare un processo subiettivo costituisce la massima aspirazione del fisiologo. E la localizzazione è sodisfacente se il tramite del processo psichico ha per la sua figura o per la sua postura il carattere d'un organo morfologico a sè, non già la scialba apparenza d'un veicolo generico e del tutto simile agli altri.

Si sa bene che l'oggetto della percezione, per poco che sia complesso, non arriva al cervello tale e quale. L'attenzione, anche minima, anche passiva, anche automatica, smorza od esalta inegualmente le diverse parti dell'oggetto: respinge o favorisce i varî elementi della sensazione, per fugace che sia; lumeggia ed ombreggia; rinforza ed attenua; altera i valori; spalanca le porte d'accesso alla coscienza e le chiude totalmente o parzialmente; distribuisce privilegi e infligge ostracismi con o senza intervento della volontà. Il mondo reale deve passare al vaglio dell'attenzione per diventare patrimonio della nostra intelligenza. Al sopravvenire delle sensazioni partono dai centri sensoriali e mnemonici delle staffette che disciplinano l'azione dei fenomeni esterni sui nostri sensi e creano una tavola dei valori subiettivi non in tutto parallela a quella dei valori obiettivi.

Chi non conosce la differenza fra l'atto del vedere e quello del guardare, fra udire e ascoltare, fra sentire un profumo e fiutarlo, fra il pensiero libero e lo studio a tema obbligato? Un rumore abituale non si sente più; ma se ne sente uno assai più tenue e assai meno interessante, se è nuovo. I preparativi per dormire (volontarî, semivolontarî e involontarî) mirano ad una progressiva abdicazione della coscienza, che si raggiunge ponendo un veto graduale alle sensazioni e passando da un oligoideismo interiore sempre più ristretto all'incoscienza assoluta.

Sono famose le analgesie e le anestesie dei fanatici, quelle dei rissanti, quelle dei combattenti sotto l'influsso d'un'emozione. Chi cade in acqua di sorpresa, ancorchè senza paura, non s'accorge del freddo; al contrario, un brivido di freddo prende colui che si tuffa con precauzione. Persino il dolore fisico, anche il più acuto, subisce le più inverosimili oscillazioni sulle scale del dentista, sulla poltrona operatoria, di fronte ad un pericolo o ad una scena improvvisa e spettacolosa.

L'ipnosi può sostituire la narcosi chirurgica. Un ipnotizzato, a cui si offre una patata cruda gabellandola per una pesca succulenta e squisita,

la mastica con delizia. L'isterismo provoca anestesie e iperestesie capricciose, paradossali, d'ordine temporaneo e d'ordine permanente. Le allucinazioni, specialmente quelle della vista, in quanto occupano un posto nello spazio a detrimento della realtà, che ne resta coperta e sostituita, presentano un doppio aspetto: positivo e negativo. Positivo perchè generano una costruzione fantastica e la inseriscono fittiziamente nél quadro della realtà; negativo perchè la realtà è resa invisibile laddove l'irreale la nasconde. Così pure l'illusione è un miscuglio di verità e di fantasia che la mente illusa, ma non cieca, nè sorda, colloca allo stesso piano, apprezza alla stessa stregua, sia momentaneamente, sia sistematicamente: per emozione, per autosuggestione ordinaria, per delirio. Il realismo delle immagini irreali, l'equivoco in cui cadono allucinati e illusi scambiando per veri i prodotti della loro fantasia, non dipende semplicemente da vivezza di rappresentazione; ma costituisce un processo speciale, che con ogni probabilità si compie per veicoli speciali. E quali altri se non le fibre di Cajal?

Gli abbagli degli allucinati, i qui pro quo degli illusi, le discordanze in più ed in meno fra il mondo della realtà e il mondo delle immagini, o che siano provocate da malattie mentali, o che s'inquadrino nell'esercizio fisiologico dell'attività sensoriale e rappresentativa, possono considerarsi sotto un doppio aspetto: come il portato d'un'azione tonica e dinamogena o rinforzante, se eccedono il vero o ne fanno le veci; come il portato d'un impedimento attivo, se stanno al disotto della verità o la sopprimono. Ma queste due sorta d'azione, l'una inibitoria, l'altra agevolatrice, hanno un carattere comune, cioè di percorrere entrambe la stessa strada lungo le fibre regolatrici che Cajal ha svelato.

NOTE ON THE AFTER-DISCHARGE OF REFLEX CENTRES

BY

C. S. SHERRINGTON

The importance of close association between histological and functional studies in biology is, I think, in no field of biology better shown than in the nervous system. We can find no more convincing proof of this than in the immense value to nervous physiology of the splendid histological investigations made by the genius and indefatigable labours of the great master to whom this volume is dedicated. Preoccupations prevent me from contributing so fully as I would wish to these pages devoted to paying honorable tribute to him. But my contribution, though slight and brief, is offered with none the less sympathy and the wish to add one token more of the world-wide appreciation in which he is held.

Those who study the reflex actions of the nervous system have to ask many questions to which a full answer is not yet forthcoming, even with the simpler reflexes. One of these questions seems to me the following. What process in the nervous centre enables the nervous discharge of the centre to outlast the duration of the centripetal impulses arriving in it. It has been commonly observed that the motor discharge from-for instance, the spinal cord, exhibits the so-called after-discharge. The spinal mechanism acts as if it had a momentum like, so to say, the movement of a mass that owing to its inertia when once set in motion does not quickly come to rest after cessation of the force which disturbed it from the resting position. This momentum of action, this continuance of the nervous discharge and therefore of the muscular contraction, must tend to impair the delicacy of the co-ordination when one action has to be quickly followed by another which the earlier would impede. To cure this defect seems to be one of the purposes of reflex inhibition, because we see that in the sequence of different reflex actions an immediate

action of the second reflex is to suppres the after-discharge of the opposed earlier reflex. On the other hand it may well be that reflex after-discharge signifies a property of nervous centres very useful in reinforcing the reaction of the centre to the centripetal impulses which bring the centre into play.

It is difficult to discover which of the morphological elements in the reflex arc explains the after-discharge of the reflex action. The peripheral receptor may be partly responsible for it in some cases; but the phenomenon is still evident in many cases when the stimulus, e. g. electrical faradisation, is applied direct to the proximal stump of the cut and bared afferent nerve itself. The discharge of impulses from the centre after cessation of the electrical stimulation of the afferent nerve can in certain cases be at least partly, perhaps wholly, accounted for as follows, if the stimuli are strong. Lucas and Adrian have shown that with strong electrical stimuli the change produced in the nerve-trunk at the seat of stimulation itself is not a nerve impulse but is a process, "local excitatory change" which excites a nerve-impulse. If the single stimulus be strong or violent the "local excitatory change" may last long enough to produce, not merely one impulse per afferent nerve fibre, but two or more in succession per nerve fibre. In this case a single momentary stimulus, e. g. a single induction shock, applied to the afferent nerve, causes a short succession of centripetal impulses per each nerve-fibre to enter the reflex centre, and there results a brief tetanic discharge from the centre via the motor nerve, producing in its turn a brief tetanic contraction of the muscle. This kind of after-discharge can be termed a pseudo after-discharge because its causation doest not lie primarily in the reflex centre itself. But there seem numerous cases where the reflex after-discharge cannot be accounted for by a residuum of stimulation persisting at the seat of stimulation of the afferet nerve. For instance after tetanic stimulation of the afferent nerve the reflex contraction provoked in the muscle in some cases persists for a long fraction of a second or more after the cessation of the electric stimulation. The contraction dies out during this post-stimatory period gradually. The question arises, by what process in the centre is this partial continuance of discharge produced after the arrival of impulses from the afferent nerve has ceased? It might be supposed that such prolongation of the discharge is caused by a super-added reflex originated by the

contracting muscle itself. The muscle contains within it the receptive endings of its own manifold afferent nerve-fibres. The active contraction of the muscle may form a stimulus to the muscle-spindles, tendon-organs, etc., which belong to its own proprioceptive afferent nerve. This stimulus may provoke a reflex contraction of the muscle itself, which adds an additional reflex to the reflex already excited, and may continue when the primary stimulation has ceased. It would then appear as an appendix to the primary reflex, as in fact a post-stimulation after-discharge from the centre, and by the miograph, as a post-stimulatory continuation of the contraction. Such an explanation, however, will not explain fully the reflex after discharge because it is still obtainable after the afferent nerve-fibres from the muscles have been severed; it is difficult to decide whether it is then as extensive as it was before the cutting of the proprioceptive nerves.

There seems, therefore, to be in the reflex centre some mechanism which, when excited by the arrival of a centripetal impulse from the afferent nerves, develops a state of excitement longer lasting than the centripetal impulse itself. The morphological structure in the centre which is the seat of this longer-lasting state of excitement may be the perikaryon of some constituent neurone of the reflex centre. The fact that the perikaryon, as shown long ago by Ramón y Cajal and others in notable instances, lies aside from the main line of conduction between dendrite and axone, appears to me to argue against the suggestion that theperikaryon is answerable for the reflex afterdischarge from the centre. Another possibility is that the synapse, the place of contact between the axone-terminal of one neurone and the surface of the dendrite or perikarion of the next neurone in the reflex chain is the structure at which the excited state persists in reflex action. For instance, if the point of contact of the terminal plaque of an axone applied to the surface of a dendrite or the perikaryon of a moto-neurone exhibited in result of a nerve-impulse received via the axone, a state of excitement which lasted longer than the nervous impulse, it would presumably produce in the moto-neurone not one nervous impulse, but a series. The moto-neurone is a cell which can reply only rhythmically. The result of the relatively long duration of the state of excitement at the inter-neuronic synapse would be a rhyth mic discharge of centrifugal impulses along the efferent nerve-fibres.

Another possibility is that in the reflex centre there exict neurones which maintain and reinforce the excitation of the final moto-neurone, by a sort of circular re-excitation, in a similar manner to the causation of auricular flutter in the heart. T. Lewis has shown from his electrical studies of the heart, that auricular flutter is caused and maintained by the waves of muscular excitation taking a circular course so as to re-excite rhythmically the fibres along which they have just previously passed. The neurone, with its rhythmic function founded on refractory phase and the "all or none" principle (Marey) so fundamentally resembles in its action —except for contraction—the cardiac muscle fibre, that this comparison is not merely fanciful. We have only to suppose two short neurones intercalated, even as a side path, between the primary afferent neurone and the final moto-neurone and if the preterminal neurone sent an axone-collateral back to the ante-penultimate, we should have the morphological mechanism required. Or, we may remember that in some instances the axone of the final moto-neurone is seen to give off near the pericaryon a short collateral within the spinal grey matter of the reflex centre. This collateral may end in a synapse on a short neurone intercalated between primary afferent neurone and final moto-neurone. Such an arrangement could provide a mechanism for prolonging automatically the discharge from the nerve-centre after the stimulation of the primary afferent neurone itself had ceased.

Among the most striking cases of reflex after-discharge are those of «rebound» contraction after inhibition. The muscle shows on cessation of the stimulus that has caused reflex relaxation of it a contraction which may be much greater than it had been before the inhibitory relaxation occurred. There are many forms of rebound contraction and they have been described. Post-stimulation increase of reflex contraction following on reflex contraction is also often seen.

In this case there is reason to suspect that that has been some reflex inhibition algebraically summed with the reflex excitation. The proprioceptive afferent nerves of the muscle are not essential for rebound contraction although they are usually a favourable adjunct. Rebound contraction is a tonic phenomenon, and the anatomical conditions are more complex than those in which after-discharge in its simpler forms can be studied. It was in regard to these latter that the question at opening of this Note was raised. The hypotheses

put forward regarding them are merely hypotheses. My excuse for stating them is that they may perhaps in some small degree contribute "préciser les idées" on the problem of the "after-discharge" of a reflex action.

Resumen.

La prolongada descarga que puede ser excitada en un centro nervioso, aunque sólo sea producida por un breve estímulo, indica que, además de los impulsos nerviosos (Lucas, Adrián, Forbes), de reacciones cortas y fulminantes, existe un factor de reacción comparativamente de larga duración y que este elemento actúa en la materia gris de los centros.

SUR LES ENCLAVES LIPOÏDIQUES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET LES FONCTIONS DES PLEXUS CHOROÏDES

PAR

A. P. DUSTIN

Professeur d'Anatomie phatologique à l'Université de Bruxelles.

En hommage de profonde admiration au professeur Santiago Ramón y Cajal, le maître incomparable, le technicien génial auquel la neurologie moderne doit ses plus belles découvertes.

Je dois à l'obligeance de mon excellent collègue et ami Paul Gérard d'avoir pu examiner le système nerveux d'un jeune protoptère (Protopt. aethiopic).

Ce specimen, d'une douzaine de centimètres de long, avait été fixé dans d'excellentes conditions par le liquide de Flemming, débité en coupes sériées et coloré à la safranine-vert lumiére.

Toutes les inclusions graisseuses et lipoïdiques de l'animal avaient réduit très parfaitement le tétroxyde d'osmium et étaient facilement étudiables sur les coupes. La localisation et la répartition de ces inclusions étaient particuliérement intéressantes à observer dans le système nerveux, et pouvaient jeter un jour assez vif sur les fonctions de la neuroglie et des plexus choroïdes dans le métabolisme, ou tout au moins les déplacements de ce groupe de substances dans les centres nerveux.

L'examen de la série des coupes révèle les faits suivants:

Les enclaves lipoïdiques se trouvent localisées: 1°, dans les plexus choroïdes. 2°, dans les cellules neurogliques. Pour ces dernières la topographie diffère suivant que l'on observe les centres encéphaliques ou la moelle épinière. Dans les premiers, la localisation est strictement épendymaire (fig. 1); pour la seconde, les gouttelettes lipoïdiques son réparties de façon plus diffuse; les cellules épendymaires n'en renferment qu'en pe-

tite quantité; les cellules neurogliques intersticielles en sont au contraire plus richement pourvues.

Ces premières constatations permettent déjà d'inférer, sinon qu'il pourrait y avoir similitude de fonction, comme il y a similitude d'origine pour les cellules neurogliques et les cellules choroïdiennes, tout au moins, que ces deux variétés de cellules sœurs interviennent dans l'élaboration, l'apport, ou l'évacuation des substances grasses intraneurales.

Fig. 1.—Coupe transversale du bulbe rachidien d'un jeune Protoptère aethiopicus. Fixation par le liquide de Flemming; coloration par la safranine vert lumière. Remarquer les grosses enclaves lipoïdiques tout le long du revêtement épendymaire et les fines enclaves lipoïdiques de l'épithélium des plexus choroïdes.

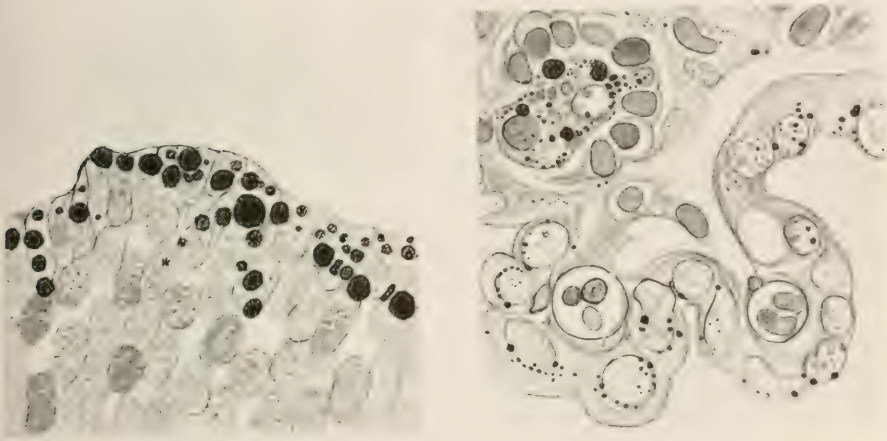
Un examen plus approfondi vient singulièrement fortifier cette manière de voir; si l'on étudie, en effet, la série des coupes, on constate que la distribution des gouttelettes lipoïdiques tout le long du revêtement épendymaire est loin d'être homogène.

En certains points les enclaves osmiophiles deviennent plus nombreuses; les gouttelettes qu'elles forment sont plus grosses (fig. 2).

Or ces régions correspondent très habituellement au voisinage de plexus choroïdes.

Analysons un peu plus en détail les figures 1, 2 et 3. La première montre l'aspect d'une coupe transversale passant au niveau du 4e ventricule. Le canal épendymaire, largement ouvert, est tapissé d'un épithélium fortement chargé de lipoïdes, comme le montre plus clairement la figure 2, reproduisant quelques cellules à un fort grossissement.

La figure 3 nous montre une portion du bourrelet choroïdien faisant saillie au niveau du toit du 4e ventricule. Les cellules épithéliales qui le



Figs. 2 et 3.—Ces deux aspects vus à un plus fort grossissement dans la figure 3. Remarquer le gros macrophage à inclusions osmiophiles à l'intérieur d'un capillaire de l'axe conjonctif du plexus.

tapissent, renferment de nombreuses inclusions osmiophiles, constituant un fin piqueté dans le cytoplasme.

La même figure montre un autre détail intéressant et sur lequel nous reviendrons plus loin: dans l'axe conjonctif de la frange choroïdienne, et occupant une situation intravasculaire, s'observe une grosse cellule, très probablement un macrophage, lui aussi fortement chargé d'enclaves osmiophiles.

Une coupe (fig. 4), passant au niveau des ventricules latéraux, montre des disposition identiques: les régions épendymaires situés au voisinage immédiat des plexus sont particulièrement riches en enclaves lipoïdiques: les cellules épithéliales choroïdiennes correspondantes sont, elles-mêmes, chargées d'enclaves, mais un peu moins nombreuses et de taille plus restreinte.

Ces faits déjà interessants en eux-mêmes, prennent toute leur signification si on les rapproche de constatations faites par nous (1920) et l'un de nos élèves (de Harven, 1917).

Nous avions observé que chez l'homme pouvant être considéré comme absolument normal, on observe régulièrement dans les cellules de l'épithélium des plexus, des enclaves lipoïdique osmiophiles. La figure 7 montre l'aspect de ces enclaves. Habituellement développées au niveau

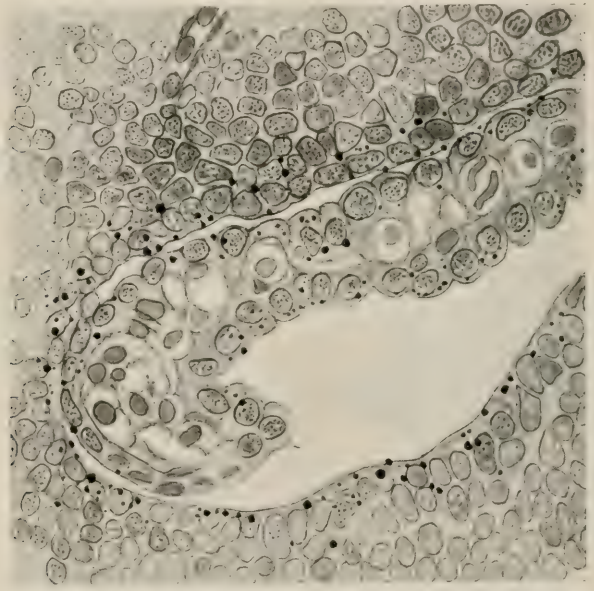


Fig. 4.—Même objet montrant les inclusions au niveau de l'èpendyme et des plexus choroïdes des ventricules latéraux.

d'un plaste safraninophile, elles sont de taille et de coloration variées; tantôt elles sont petites, compactes, réduisant énergiquement 1'0'04; d'autres fois elles paraissent gonflées, réduisent l'osmium en un brun assez clair et présentent une structure réticulaire ou mieux finement vacuolaire.

Tous les stades de transition pouvant s'observer, on est amené à cette conclusion que ces divers aspects représentent divers stades d'une évolution continue.

Chez l'homme normal presque toutes les cellules épithéliales renferment habituellement une seule, parfois deux de ces inclusions.

Il paraît en être de même chez beaucoup de Mammifères; chez certains cependant les enclaves lipoïdiques sont fort rares; elles peuvent manquer dans beaucoup de cellules.

La figure 5, par exemple, montre l'aspect des cellules choroïdiennes d'un plexus de lapin normal.

Quelle signification convenait-il d'atribuer à ces inclusion? Nombre de travaux consacrés dans ces dernières années à l'étude histologique des plexus choroïdes ont montré que l'épithélium qui recouvre ces formations est doué d'activités glandulaires aussi intenses que variées. Petit et Girard (1901-12), Cushing (1902) et d'autres ont pu établir, de façon formelle, le rôle secrétoire de cet épithélium dans la formation du liquide céphalo-rachidien.

Grynfellt (1913-15), Engel (1919), Hworostuchin (1911) ont, par des recherches cytologiques délicates, déterminé les différentes étapes du processus de secrétion et ont pu en préciser le mécanisme cytophysiologique; Frasier et Peet (1914-15) et Grynfellt (1913-15) ont plus particulièrement montrer l'influence mécanique prépondérante de la tension sanguine d'une part, et de celle du liquide céphalo-rachidien d'autre part.

Mais l'activité secrétoire des plexus ne se borne pas à la formation du liquide céphalo-rachidien, liquide pauvre en sels et en protéines.

Les cellules choroïdiennes renferment, au sein de leur cytoplasme, des enclaves de nature variée; Creighton (1896), Goldmann (1909-12), Hworostuchin (1911), Lewis, H. Weed (1917), ont démontré la présence de glycogène, que l'on trouve en abondance toute particulière chez l'embryon. Yoshimura (1910) a enfin décrit dans ces mêmes cellules, outre les enclaves glycogéniques, des inclusions graisseuses, lécithiniques et fibrineuses. Au cours de recherches faites pendant la guerre dans notre laboratoire d'Ambulance, de Harven (1917) a pu, comme nous l'avons signalé plus haut, démontrer la constance des enclaves lipoïdiques dans les plexus choroïdiens humains.

Mais l'activité de l'épithélium choroïdien doit-elle être considérée comme étant purement excrétoire? Ici, les travaux déjà nombreux et notament ceux d'Askanasy, Goldmann (1913) et d'autres ont montré que les formations choroïdiennes présentaient une activité résorptive très marquée vis-à-vis de substances étrangères introduites dans les espaces rachidiens. Ceci nous permet de circonscrire la signification des enclaves lipoïdiques des plexus choroïdiens entre deux possibilités: ou bien les li-

poïdes sont secrétés par les cellules épithéliales et libérés dans le liquide céphalo-rachidien, ou bien au contraire l'évolution de ces substances suit un cycle inverse, les lipoïdes étant élaborés par le système nerveux, mis en liberté sous une forme d'ailleurs inconnue dans le liquide céphalo-rachidien, et résorbés à nouveau par les plexus.

Des expériences et des constatations anatomo-pathologiques faites jadis par de Harven et nous-mêmes nous ont amenés à considérer cette seconde manière de voir comme exacte.

Si l'on expérimente chez l'animal, on constate que, si l'on introduit dans le liquide céphalo-rachidien des substances grasses aseptiques, on

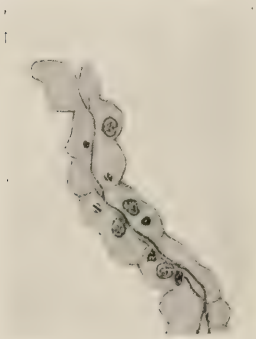


Fig. 5.—Une frange choroïdienne de plexus choroïde d'un lapin normal.

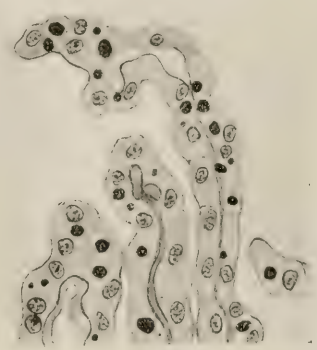


Fig. 6.—Epithélium choroïdien d'un lapin ayant subi une injection intrarachidienne d'oléate de soude.

observe, quelques jours après, une augmentation de volume et une multiplication de nombre des enclaves osmiophiles des plexus. C'est ce que démontrent les figures 5 et 6 annexées au présent travail; la première nous montre l'aspect d'une frange choroïdienne d'un lapin normal; la seconde une frange choroïdienne d'un lapin ayant reçu quelques temps auparavant une injection intrarachidienne d'oléate de soude.

Les constatations anatomo-pathologiques sont encore plus démonstratives à ce sujet, car elles représentent plus exactement une simple exagération d'un mécanisme normal; d'autre part on ne peut plus ici faire l'objection que l'on a introduit dans les espaces arachnoïdiens des substances complètement étrangères. Si nous comparons la figure 7, représentant l'épithélium d'un plexus humain normal, à la figure 8, provenant d'un

plexus choroïdien d'un blessé, mort quelque temps après une blessure intra-cérébrale importante, on est frappé: 1°, par l'existence d'enclaves li-

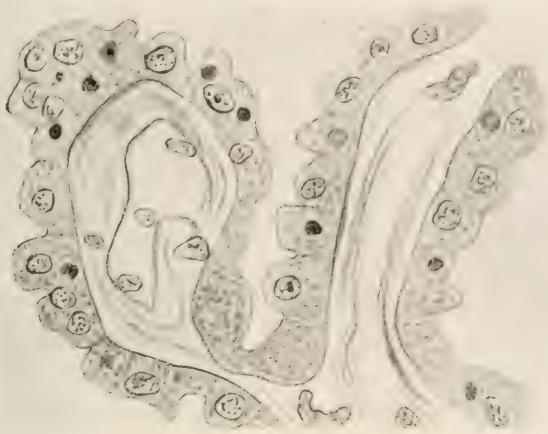


Fig. 7.—Les inclusions lipoïdiques dans l'épithélium d'un plexus choroïde humain normal.

poïdiques beaucoup plus nombreuses et volumineuses; 2°, par la présence de gouttelettes osmiophiles dans l'axe conjonctif des villosités, et même,

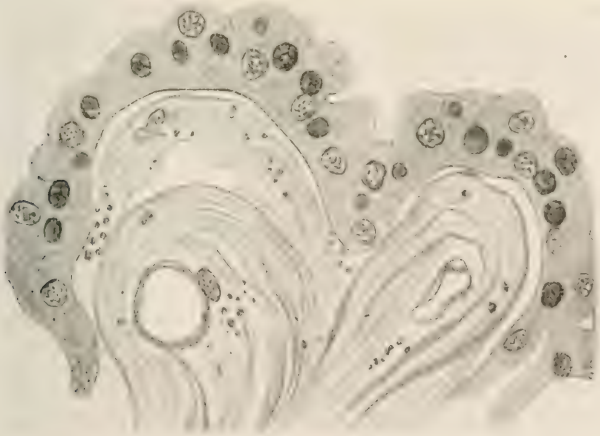


Fig. 8.—Plexus choroïde d'un sujet ayant succombé 24 heures après une plaie cérébrale étendue. Remarquer la multiplication et le volume des enclaves lipoïdiques et la présence de gouttelettes osmiophiles dans l'axe conjonctif de la villosité choroïdienne.

éventuellement, dans la lumière des vaisseaux. L'interprétation qui s'impose nécessairement à l'esprit, est qu'une augmentation de la désintégra-

tion des lipoïdes des centres nerveux s'accompagne d'une augmentation des inclusions osmiophiles de l'épithélium des plexus choroïdiens, et que les inclusions ainsi constituées, ne persistent pas comme telles dans l'épithélium, mais sont, petit à petit, résorbées et eliminées vers les vaisseaux sanguins.

Il est intéressant de comparer à ce point de vue la figure 3, représentant une coupe de protoptère, et la figure 8. Chez le protoptère comme chez l'homme on retrouve les enclaves lipoïdiques à la fois dans les cellules épitheliales et dans l'axe des villosités choroïdiennes.

De cet ensemble de constatations, on peut tirer, nous semble-t-il, des arguments nouveaux et puissants en faveur de la théorie que nous émettions il y a deux ans, dans une note publiée à la Société de Biologie.

«Dans l'état actuel de nos connaissances, disions-nous, on peut concevoir le cycle des lipoïdes nerveux comme suit: le matériel nécessaire est puisé dans le torrent circulatoire par les cellules névrogliques, élaboré par elles et utilisé par les neurones. Les produits de déchet provenant du fonctionnement ou, éventuellement, de la destruction des cellules nerveuses sont éliminés vers le liquide céphalo-rachidien, repris par les cellules choroïdiennes et dirigés à nouveau vers le système circulatoire sanguin.»

Et ainsi prennent une signification générale les recherches de tous ceux qui, comme Nageotte (1910), Mawas (1910), Achúcarro (1911-15), Cajal (1913-21), et d'autres ont démontré l'activité secrétoire de la névroglie des centres nerveux et ont été amenés à en faire une vaste glande intersticielle à secrétion interne, et aussi les recherches de ceux qui, comme Studnizka et Hworostuchin ont montré, comme nous venons de le faire pour le protoptère, que les phénomènes secrétoires d'aspect identique pouvaient se retrouver à la fois dans l'épithélium épendymaire et dans l'épithélium des plexus choroïdes.

Bruxelles, le 10 avril 1922.

Index bibliographique.

ACHÚCARRO: Voir «Trabajos del Laboratorio», 1911-1915, Madrid.

ASKANASY.

CAJAL: Voir «Trabajos del Laboratorio», 1913-21, Madrid.

CREIGHTON: *Microscopic Researches on the formative Property of Glycogen.* London, 1896.

CUSHING: «Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial pressure», 1901. *American Journal of medical Sciences.* Philadelphia, 1902.

CUSHING, LEWIS, H., WEED, WEGEFARTH: *Studies on the cerebro-espinal fluid and its pathway* (fron the Peter Bent Brigham Hospital and the Surgical Laboratory of the Harvard medical School).

DE HARVEN: «Influence des traumatismes sur la structure des plexus choroïdes. Contribution à l'histophysiologie et à l'histopathologie de l'épithélium choroïdien chez l'homme». *Travaux Ambulance de l'Océan à La Panne*, fasc. 2, libr. Masson, Paris.

ENGEL: «Ueber die Seckretionserscheinungen in den Zellen der Plexuschoroïden des Menschen.» *Arch. f. Zellforsch*, II, 191.

FRASIER et PEET: «The action of glandular extract on the secretion of cerebrospinal fluid.» *The American Journ. of Phys.*, vol. XXXVI, núm. 4, 1er mars 1915.

— «Factors of influence on the origin and circulation of the cerebro-spinal fluid.» *The American Journ. of Phys.*, 1er octobre 1914.

GOLDMANN: *Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung.* Teil I. «Beiträge zur Chirurgie.» Bd. 54, 1909, S. 192.

— Teil II. «Beiträge zur Chirurgie.» Bd. 78, 1912. Beide Arbeiten als Sonderabdrucke bei H. LAUPP. Tübingen.

— «Vitalfärbung und Chemiotherapie.» *Berliner klinische Wochenschrift.* September 1912.

GRYNFELLT et EUZIÈRE: *Sur les variations fonctionnelles du chondriome des cellules des plexus choroïdes chez quelques mammifères.* Extrait des Comptes rend. de l'Assoc. des anat. Lausanne, 1913.

— *Note sur la structure de l'épithélium des toiles choroïdiennes et l'excrétion du liquide céphalo-rachidien chez le scyllium.* Extrait des Comptes rend. de l'Assoc. des anat. Lausanne, 1913.

— *Deux communications sur l'histologie de l'épithélium des plexus choroïdes.* Soc. des sc. méd. de Montpellier, 23 mai et 20 juin, 1915.

— *Histophysiologie des plexus choroïdes.* Extrait de la *Revue médico-thérapeutique.*

HWOROSTUCHIN: «Zur Frage über den Bau des Plexus choroideus.» *Archiv für mikroskopische Anatomie.* B. 77. Bonn, 1911. S. 232.

Lewis, H., Weed and Harvey Cushing: *Studies on the cerebro-spinal fluid.* (Lab. of surgical Research. Harvard medical School, Boston.) *The effect of pituitary extract upon its secretion.*

Mawas: *Note sur la structure et la signification glandulaire probable des cellules névrogliques du système nerveux des Vertébrés.* Soc. Biologie, t. 69, pag. 45.

Nageotte: *Phénomènes de secrétion dans le protoplasme des cellules névrogliques de la substance grise.* Soc. Biologie, Paris, t. 68, pag. 106.

Petit et Girard: «Sur la fonction secrétoire et la morphologie des plexus choroïdes.» *Arch. d'anat. microsc.* Tome v, fasc. ii, pag. 213.

— — *Processus secrétoire dans les cellules de revêtement des plexus choroïdes des ventricules latéraux, consécutif à l'administration de muscarine et d'éther* Compt. R. hebd. de la Soc. de Biol. Paris, tome liii, 1901. S. 825.

— *Sur la morphologie des plexus choroïdes du système nerveux central.*

— *Action de quelques substances sur l'épithélium de revêtement des plexus choroïdes du système nerveux central.* Compt. R. hebd. de la Soc. de Biol., t. liv, 1912. Paris. S. 698 und 690.

Studnička: *Untersuchungen über den Bau des Ependyms der Nervösen Zentralorgane.* An. Hefte xlviii.

Weed, Lewis, H.: *The development of the cerebro-spinal spaces in Pig and in Man.* Contributions to Embriology. Carnegie Institution, vol. v, n° 4.

Yushimura: *Das histochemische Verhalten des menschlichen Plexus choroideus.* Arbeiten aus dem Neurolog. Inst. der Wiener Univ. Leipzig. und Wien. 1910 Bd. 18.

ZUR INNERVATION DER QUERGESTREIFTEN MUSKELN BEI DEN OPHIDIERN. «TERMINAZIONI A GRAPPOLO». SYMPATHISCHE INNERVATION

VON

J. BOEKE

UTRECHT (Holland)

Die verhältnissmässige Leichtigkeit, womit das Material sich erhalten lässt, und die Schärfe, mit welcher die Nervenendigungen sich in den Praeparaten, besonders mittels der Goldchloridmethode, färben lassen, haben schon seit Jahren die Schlangenmuskelfasern zu einem geliebten Objekt für Untersuchungen über die motorischen Innervationsverhältnisse gemacht. Und doch sind die Innervationsverhältnisse der Ophidiermuskelfasern noch keineswegs als bekannt zu erachten, ja sie sind uns jetzt noch weniger klar als die der nahestehenden Lacertilier.

Die Schwierigkeiten liegen besonders darin, dass neben den gewöhnlichen motorischen Endplatten sich noch eine zweite Form der Nervenendigungen auf den Muskelfasern vorfindet, die von *Tschiriew* (19) zuerst beschriebenen «Terminaisons en grappe», und zweitens in dem ungewöhnlich häufigen Auftreten der ultraterminalen Fibrillen, durch welche nach verschiedenen Autoren, besonders der Italienischen Schule, eine so ausgiebige Verbindung der motorischen Endplatten mit einander zu Stande kommt, dass von einem über die ganze Muskelmasse ausgedehnten geschlossenen peripheren Nervenfasernetze geredet werden kann. So schliesst *Stefanelli* (18), der im Jahre 1912 eine ausführliche zusammenfassende Arbeit über die motorischen Nervenendigungen besonders bei den Ophidiern publizierte, seine Erörterungen mit folgenden Sätzen ab: «che le piastre motrici, come quelle a grappolo, risultano fra loro riunite per mezzo delle fibrille ultraespansionali direttamente, e non per via di una rete nervosa assomigliabile alla grata elementare dell'*Apathy* negli invertebrati, ma sono esse stesse punti nodali della rete. Le fibrille

nervose perciò vengono a fondersi alla periferia per mezzo delle ultraespansionali, oppure nelle varicosità dei rami nervosi della piastra, o per via delle anastomosi che fra questi esistono. Si avvera quindi doppiamente alla periferia l'esistenza di un vero circuito chiuso delle neurofibrille, analogamente a quanto è stato dimostrato per gli animali inferiori» (l. c., S. 37).

Die ultraterminalen Fibrillen bilden manchmal kleine accessorische Endplättchen auf benachbarten Muskelfasern oder auf in der Nähe liegenden Spindelmuskelfasern, und diese accessorischen Endplättchen, immer mit den grösseren motorischen Endplatten verbunden, sind oft in so grosser Menge vorhanden, dass eine allgemeine Verbindung (oder netzförmiger Zusammenhang) aller Muskelnervenendigungen zu Stande zu kommen scheint, welcher *Stefanelli* mit dazu bringt, von einem geschlossenen peripheren Nervennetz zu reden, und die Existenz selbständiger kleiner Endplättchen am Ende selbständig verlaufender markloser Nervenfasern, kurz einer doppelten Innervation der quergestreiften Muskelfasern zu leugnen. «Non esistendo—heisst es in seiner oben erwähnten Arbeit—perciò nel territorio della piastra alcun'altra forma di espansione, dai rami nervosi di quella indipendente, non può accettarsi l'ipotesi del *Mosso* sul doppio tono della fibra muscolare basata su quella esistenza.» Und weiter oben: «casi che sembra anche a me inaccettabile la dottrina del Mosso sul doppio tono della fibra muscolare striata».

In vorliegender kurzer Mitteilung werde ich mich auf zwei Fragen beschränken: die Frage nach der Bedeutung und Form der doldenförmigen Nervenendigungen (terminazione a grappolo von Tschiriew) und die Frage, ob man das Recht hat, eine sympathische Innervation der Ophidiermuskelfasern in Abrede zu stellen.

Betrachten wir nach einander die zwei Fragen.

a) Die zwei Formen der motorischen Endplatten.

Die Form der motorischen Endplatten habe ich an Praeparaten von den Rumpfmuskeln der einheimischen Ringschlange, *Tropidonotus natrix*, untersucht, welche entweder mittels der Goldchloridmethode oder mittels der neurofibrillären Methode von *Bielschowsky* mit nachfolgender Vergoldung und Färbung der Kerne mit Haematoxylin angefertigt wurden.

Dass mir nach den wunderschönen Praeparaten besonders der Italienischen Schule (ich brauche nur die Namen von *Ruffini*, *Perroncito*, *Cervatin*, *Gemelli*, *Cipollone*, *Stefanelli* zu nennen) und nach ihrer mustergültigen Beschreibung meine Golchloridpraeparate wenig neues lehrten brauche ich nicht näher zu begründen. Für das Studium der Detailverhältnisse, des Sarkoplasmas, der Kern- und Sohlenverhältnisse, der Neurofibrillengestaltung der verschiedenen Endigungen sind aber die nach neurofibrillärer Methode angefertigten Praeparate ungleich wichtiger, und ich werde mich denn auch in dieser kurzen Mitteilung auf diese beschränken.

Die Figuren 1 und 2 geben typische Bilder der gewöhnlichen motorischen Endplatten, wie sie überall auf den Muskelfasern sich zeigen. Es

Fig. 1.

sind stark verästelte, in ihrem Habitusbild ziemlich regelmässige Endplatten, meistens am Ende dicker markhaltiger Nervenfasern, mit ziemlich dicken Aesten, welche aus dicht verflochtenen Neurofibrillen aufgebaut sind und meistens nicht mit grossen Endösen oder Endnetzchen sondern mit kleinen Endknöpfchen oder einer ganz kleinen Neurofibrillenöse enden. Das Neurofibrillengerüst liegt in einer körnigen Sarkoplasmaanhäufung mit vielen zerstreuten Kernen (die Sohlenplatte) eingebettet, und unterscheidet sich in dieser Beziehung nicht von den gewöhnlichen motorischen Endplatten der höheren Vertebraten. Eine netzförmige Verbindung der verschiedenen Aeste, wie sie in zwei Varietäten besonders von Stefanelli (17,18) beschrieben wurde und wie sie besonders in seiner Abbildung einer Endplatte («a gomitolo») auf einer Muskelfaser der Zunge von Elaphis (Coluber) quadrilineatus zu Tage tritt, habe ich bei den Muskelfasern von Tropidonotus nur in vereinzelten Fällen, und dann noch nicht ganz einwandfrei, aufgefunden. Die typische Form der Endi-

gung ist die dendritische Verästelung des Neurofibrillengerüstes der Fig. 1. Die Platten liegen immer hypolemmal.

Neben diesen Platten haben eine Anzahl von Autoren seit Jahren eine zweite Plattenform erwähnt, deren erste Beschreibung auf *Tschiriew* (1879) zurückgeht, und welche von ihm als traubenförmige Endigung (terminaisons en grappe), von *Bremer* (6) als doldenförmige Endigungen beschrieben wurde, während die Italienischen Autoren—*Ciaccio* (7), *Giacomini* (10), *Cipollone* (8), *Crevatin* (9), *Negro* (13), *Perroncito* (14), *Ste-*

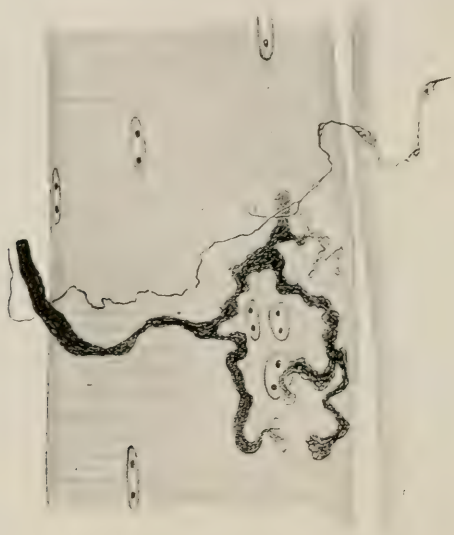


Fig. 2.

fanelli (18)—sie mit dem Namen Terminazioni a grappolo bezeichnen. Neben der, besonders an Goldchloridpraeparaten und nach Methylenblautinktion scharf hervortretenden eigentümlichen Gestalt mit den traubenförmigen Endverdickungen des nervösen Gerüstes, ist die Platte nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren besonders dadurch karakterisiert, dass ihr eine Sohlenplatte fehlt. Daher die wechselnden Deutungen. Von verschiedenen Autoren für junge, noch nicht vollständig ausgebildete Plattenformen gehalten, sind sie nach anderen (z. B. *Bremer*, *Huber*, *Crevatin*) sensibler Natur. Als *Perroncito* jedoch typische terminazioni a grappolo von derselben Nervenfaser entspringen sah als eine gewöhnliche verästelte motorische Endplatte, war ihre motorische Natur einwandfrei bewiesen. Von *Stefanelli*, dem letzten Autor, der sich über

die terminaisons en grappe äussert, werden sie dann auch durchaus als motorische Endigungen aufgefasst. Sie liegen hypolemmal, sind sogar besonders fest mit der kontraktilen Substanz verbunden, und stehen nach *Stefanelli* nicht durch Vermittlung des Sarkoplasmas, sondern direkt mit den kontraktilen Elementen der Muskelfasern in Verbindung. «Le piastrelle grappolari assumono più diretti ed intimi rapporti che non le altre», und weiter unten: «nelle piastre, che mancano di suola, i rami nervosi si mettono direttamente in rapporto col sarcoplasma interfibrillare» (l. c., S. 28). In Goldchloridpraeparaten fallen die terminazioni a grappolo sofort auf durch die eigentümliche Gestalt der doldenförmigen Endknöpfchen des nervösen Gerüstes, die dünnen anführenden Nervenfasern, und

Fig. 3.

das Fehlen der dunkelgefärbten körnigen Sohlenplatte. Weitere Details über die Lage und die Beziehungen zur Umgebung der Plattengeben jedoch erst die nach neurofibrillärer Methode gefärbten Praeparate. Auch in derartigen Praeparaten sind die doldenförmigen Endigungen sofort von den verästelten gewöhnlichen motorischen Endplatten zu trennen. Erstens durch die Form. In den Figuren 3-5 habe ich drei typische Beispiele der terminazioni a grappolo gezeichnet, wie die Neurofibrillenpraeparate sie liefern. Sie zeigen im Gegensatz zu den verästelten Endplatten der Fig. 1 die typische Oesenbildung, Schlingenbildung und Entbündelung des Neurofibrillengefüges, wie es auch von *Stefanelli* abgebildet wurde. Meistens ist das Gefüge sehr schwach und dünn, mit vereinzelten zerstreuten Neurofibrillenschlingen und zarten Netzchen, wie in der Fig. 4. Bisweilen ist die Entbündelung stärker, und werden Endigungen gebildet, wie in der Fig. 3 mit verwickelterem Neurofibrillengefüge. Aber am besten wird sie karakterisiert in ihrer Form und in der Anordnung ihres

Neurofibrillengefüges durch die Fig. 4. In der Form der Entbündelung gleichen sie frappant den motorischen Endplatten, welche ich schon vor Jahren in meiner ersten ausführlichen Arbeit über die motorischen Nervenendigungen (*Internat. Monatschrift*, 1911) aus der Fledermauszunge abgebildet habe (3, Fig. 32, 33, 36). Sie liegen meist am Ende ganz dün-

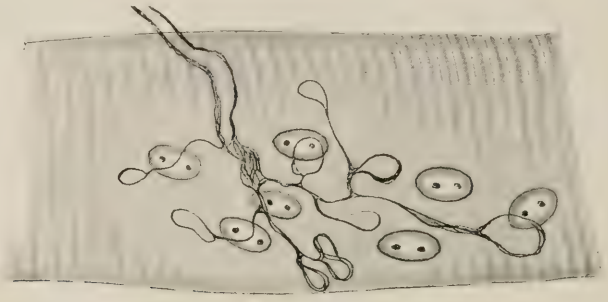


Fig. 4.

ner (markloser) Nervenfasern, manchmal gehen zwei Nervenfasern in ihrer Bildung auf. Eine hypolemmale Lage war oft einwandfrei nachzuweisen.

Aber wie steht es dann mit der Sohlenplatte? Fehlt den hypolemmalen terminaisons en grappe diese körnige Anhäufung des Sarkoplasmas, in welcher die gewöhnlichen motorischen Endigungen eingebettet liegen? Gewiss, in den Goldchloridpraeparaten ist eine sich stärker färbende körnige Sarkoplasmaanhäufung nicht vorhanden; darin muss man den ver-

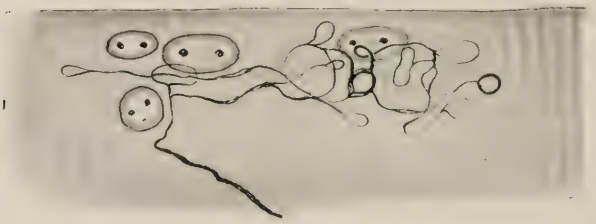


Fig. 5.

schiedenen Autoren, die sich darüber geäussert haben, beistimmen. Aber mir scheint, dass die Autoren sich zu viel auf die Resultate der Goldchloridfärbung verlassen haben, denn in den Impregnationspraeparaten waren in den Schnitten neben der hypolemmalen Lage auch die Einbetitung der Neurofibrillenschlingen in körnigem Sarkoplasma einwandfre-

nachzuweisen, und bei nachträglicher Kernfärbung fehlten auch die Kerne nicht, wie die Figuren 4 und 5 zeigen (in dem der Fig. 3 zugrunde liegenden Praeparate waren die Kerne nicht gefärbt, und daher auch in den Muskelfasern nicht oder nur schwer zu sehen). Nur war bei den uns hier beschäftigenden Endplatten keine so starke *Anhäufung* des Sarkoplasmas vorhanden, wie bei den verästelten Endplatten.

Wie verhalten sich die Terminaisons en grappe zu den kontraktilen Elementen der Muskelfaser? *Stefanelli*, der für die verästelten motorischen Endigungen das von mir als Verbindungsglied beschriebene *periterminale Netzwerk* voll und ganz bestätigen konnte («per mio conto debbo dire che il metodo *Cajal* si presta benissimo per mettere in evidenza queste *reti periterminali* del *Boeke*, che io quindi confermo pienamente anche per i rettili ed ofidii», l. c., S. 21), gibt für die terminaisons en grappe, wie oben erwähnt wurde, eine direkte Verbindung des Neurofibrillengerüstes mit den kontraktilen Elementen an. Hierin kann ich jedoch dem geehrten Autor nicht folgen, meine Praeparate zeigen das periterminale Netzwerk auch um die Schlingen des Neurofibrillengerüstes der terminaisons en grappe ganz unzweideutig, wie es die Figuren 3 und 5 zeigen. Besonders um die Endschlingen herum waren die Maschen des periterminalen Netzwerkes manchmal recht deutlich, und hier und da konnte ich, in Uebereinstimmung mit dem, was sich für die motorischen Endigungen der höheren Vertebraten feststellen liess, die zarten Fibrillen des Netzes bis an die anisotropen Scheiben der kontraktilen Fibrillen verfolgen, in welche sie überzugehen schienen.

b) Die sympathische Innervation der Ophidiermuskelfasern.

Durch die oben gegebene kurze Beschreibung ist, wie mir scheint, die motorische Natur der terminaisons en grappe klargelegt, und ich befinde mich hierbei in Uebereinstimmung mit den meisten Autoren, welche sich in der neueren Zeit über diese Sache geäussert haben. Ist damit jedoch die Sache erledigt?

Erstens war die hypolemmale Lage der terminaisons en grappe nicht immer festzustellen. Die epilemmalen sensiblen Nervenendigungen der Muskelspindeln, welche sich in meinen Praeparaten ganz vorzüglich gefärbt zeigten, boten manchmal in der Form und Anordnung ihrer neuro-

fibrillären Oesen und Endschlingen eine grosse Aehnlichkeit mit denen der terminaisons en grappe dar, und so erhebt sich die Frage, ob nicht mehrere *verschiedenartige* Nervenendigungen sensibler *und* motorischer Art, unter dem Namen terminazioni a grappolo zusammengebracht sind. Hier kann nur das Experiment (Durchschneidung der motorischen Wurzeln

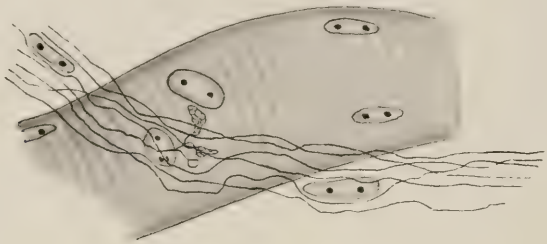


Fig. 6.

und Degenerierenlassen der betreffenden Nerven) die Entscheidung bringen

Aber auch was die sicher hypolemmalen, also höchst wahrscheinlich motorischen terminaisons en grappe anbetrifft, fragt man sich ab, ob nicht hier verschiedenartige Sachen unter dem gleichen Namen zusammengebracht worden sind. Muss die Innervation der quergestreiften Muskelfasern von Seiten des Sympathicus, wie sie jetzt doch von so verschiedenen Seiten dargestellt und experimentell einwandfrei bewiesen zu sein scheint

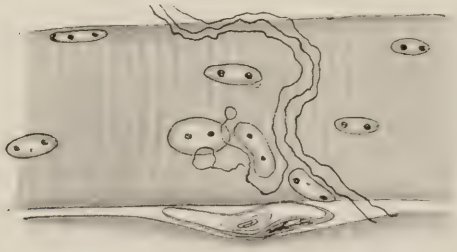


Fig. 7.

(1, 2, 4, 5), für die Ophidier so durchaus in Abrede gestellt werden, wie das von Seiten der Autoren geschieht? Wenn man die verschiedenen Abbildungen der Autoren genau studiert, gerät man immer wieder in Zweifel darüber, ob nicht bei den abgebildeten Nervenendigungen auch hier und da sympathische Endigungen mit vorgelegen haben. Dass *alle*

terminaisons en grappe sympathischer Natur sein sollten, ist wohl ausgeschlossen. Die Bilder von *Perroncito* und *Stefanelli*, in welchen derartige Endigungen am Ende ultraterminaler Fibrillen oder von derselben Nervenfaser wie eine verästelte motorische Endplatte entspringend, dargestellt werden, sind in dieser Beziehung wohl entscheidend. Aber die Uebereinstimmung in Form, Grösse und Anordnung des Neurofibrillengefüges zwischen den kleineren terminazioni a grappolo und den sympathischen (accessorischen) Nervenendigungen auf den quergestreiften Muskelfasern der höheren Vertebraten ist so gross (man vergl. z. B. die Fig. 7 und 8 mit einander), dass man sich immer wieder abfrägt, ob hier nicht manchmal sympathische Nervenendigungen vorliegen. Traun, *Agduhr* (1, 2) hat gezeigt, dass auch grössere Nervenendigungen vom Typus der terminazioni a grappolo sympathischer Natur sein können.

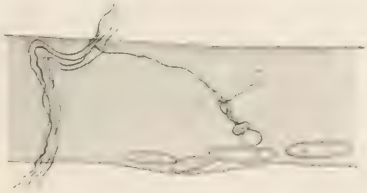


Fig. 8.

Gewiss, auch die ultraterminalen Fibrillen bilden kleine Endigungen vom Typus der Figuren 6 und 7. Aber die ultraterminalen Fibrillen sind nicht zu Bündeln zusammengefügt, sie verlaufes einzeln, und Bilder, wie ich sie in den beiden Figuren zeichnete (und sie liessen sich aus meinen Praeparaten leicht vermehren), weisen meiner Ansicht nach entschieden auf das Vorhandensein selbständiger, hypolemmaler, am Ende markloser Fasern sich befindenden Nervenendigungen sympathischer Natur hin.

Weiter kann mann in dieser Beziehung nicht gehen. Auch hier kann nur das Experiment die Entscheidung bringen. Nur die Durchschneidung der vorderen und hinteren Nervenwurzel mit oder ohne Zerstörung der Spinalganglien und Erhaltung der Rami communicantes und monatelange Degeneration der durchtrennten Nerven kann uns hier den richtigen Weg zeigen. Ueber diese Experimente hoffe ich an anderer Stelle später ausführlicher berichten zu können. In vorliegender kleiner Mitteilung war es mir nur darum zu tun, einen bescheidenen Beitrag zu diesem Festband zu liefern, um auch meinerseits den Gefühlen grosser Dankbarkeit Ausdruck zu geben für alles, was wir unserem Jubilar auf dem Gebiete der Neurologie und der Neurohistologie zu verdanken haben.

Utrecht, Februar 1922.

Verzeichniss der zitierten Litteratur:

1. Agduhr: *Proceedings kon. Akad. v. wetensch.*, Amsterdam, vol. 27, 1919.
2. — *Verhandlungen Kon. Akad.*, Amsterdam, 2e Section, Deel 20, 1920.
3. J. Boeke: *Internat. Monatschr. f. Anat. und Phys.*, Bd. 28, 1911.
4. — *Ergebnisse der Physiologie*, Bd. 19, 1921, und *Brain* 1921.
5. J. Boeke und Dusser de Barenne: *Proc. R. Acad. of Science*, Amsterdam, vol. 21, 1919.
6. L. Bremer: *Arch. f. Mikrosk. Anatomie*, Bd. 21, 1882; Bd. 22, 1883.
7. G. V. Ciaccio: *Mem. Accad. Sc. Bologna*, t. 8, 1877; t. 4, 1882.
8. L. T. Cipollone: Suppl. *Ann. di Med. Navale*, vol 3, 1897.
9. F. Crevatin: *Rend. Accad. Sc. Bologna* (n. 3), vol. 3, 1898; 5, 1901.
10. E. Giacomini: *Monit. Zool. Italiana*, vol. 9, 1898.
11. A. Gemelli: *Le Nevraxe*, vol. 7, und *Monit. Zool. Ital.*, vol. 17.
12. C. Huber: *Anat. Anzeiger*, Bd. 15, 1899.
13. C. Negro: *Giorn. R. Acc. Med.*, Torino, 1890.
14. A. Perroncito: *Arch. Ital. de Biologia*, tomo 38, 1902.
15. A. Ruffini: *Riv. Patol. Nerv. Ment.*, vol. 6. 1901.
16. — *Monit. Zool. Ital.*, vol. 17, 1906.
17. A. Stefanelli: *Monit. Zool. Ital.*, vol 22, 1911.
18. — *Annali di Nevrologia*, fasc. iv dell'anno 1912.
19. S. Tschiriew: *Arch. de Phys. norm. et path.*, vol. 11, S. 2, 1879.

Resumen.

Como es sabido, existen en las fibras musculares estriadas de los ofidios, al lado de las terminaciones sensitivas en los huesos musculares, dos diferentes formas de terminaciones nerviosas: las placas nerviosas motrices, comúnmente ramificadas, y las descritas primero por Tschiriev, llamadas «Terminaisons en grappe». A pesar de que a estas terminaciones, según la opinión unánime de los autores, les falta una placa granulosa, se las admite generalmente como terminación motriz. En las preparaciones de la culebra de agua, fijadas por el cloruro de oro, falta, efectivamente, en éstas «terminazioni a grappolo» la característica acumulación del sarcoplasma, que se tiñe de violeta obscuro y que Kuenen llamó «Sohleplatten»; pero en las preparaciones teñidas por los métodos neurofibrila-

res queda demostrada plenamente la acumulación granulosa del sarcoplasma, así como la «red periterminal» que ha visto el autor en las placas terminales motrices comunes. Con esto parece quedar demostrada la naturaleza motriz de las «terminazioni a grappolo».

Terminaciones motrices de esta clase también se han encontrado en los vertebrados (murciélago, ratón). A pesar de que alguna vez las «terminazioni a grappolo» han sido confundidas con las terminaciones sensitivas, esto sólo puede ser demostrado por el experimento (sección de la raíz del nervio y degeneración de las placas terminales). Algunas entre ellas tienen una semejanza notable con las terminaciones sensitivas en los huesos musculares. Y, por último, se parecen tanto algunas de estas «terminazioni» a las terminaciones simpáticas, que el autor describe como terminaciones accesorias, y que, asimismo, se encontraron en los lacértidos, que me atrevo a suponer también una inervación simpática en las fibras musculares estriadas de los ofidios. En este caso, como en el anterior, solamente el experimento puede resolver la cuestión.

LE COSIDETTE CELLULE NERVOSE ATIPICHE, LE FORME DI CONTINUITÀ TRA NEURONI, LA GIGANTOCITOSI DELLA SENILITÀ E IL LORO PROBABILE SIGNIFICATO FISIOLOGICO

PER

UMBERTO ROSSI

Professore nel Instituto Anatomico dell'Università di Perugia.

Sono, da tempo, ben note particolari strutture nelle cellule nervose dei gangli cerebro-spinali indicate, per la peculiarità del loro caratteri morfologici con la denominazione di *atipiche*, e le discussioni sollevate nei loro riguardi in seguito ai risultati cui pervennero, principalmente, *Nageotte* e *Levi*, i quali, dettero di esse significazioni fisiologiche, le quali, sebbene disparatissime, richiamarono per la loro importanza e per la loro originalità, la maggiore attenzione e si prestarono a stabilire questioni che possiamo considerare non ancora completamente risolute.

E' noto, altresì, se ne trova infatti cenno a pagina 330 del lavoro di *Levi*, a proposito di *Orthagariscus m.*, come, almeno una parte dei tanto discussi e, più o meno complicati plessi fibrillari che circondano alcune cellule atipiche, ritenuti di origine simpatica, sieno invece costituiti da fibre provenienti da cellule del ganglio stesso, aventi l'officio di collegare direttamente due cellule, costituendo in tal modo una vera e propria associazione o forma di continuità tra neuroni.

Io stesso, poco appresso, in cervelletti umani patologici potei dimostrare particolari associazioni di neuroni e darne il probabile significato fisiologico.

Di recente, poi, *Minea* indagando la corteccia cerebrale di un'avanzatissimo senile (donna di 105 anni) ha richiamato l'attenzione sulla esistenza nella seconda circonvoluzione frontale, nella prima orbitaria, nel corno d'Ammone e nella circonvoluzione dell'ippocampo, di cellule particolarissime il cui volume si avvicina a quello delle cellule motrici giganti di

Betz. Esse, isolate, rare, mai disposte a nidi, ricordanti quelle descritte nella sclerosi tuberosa di *Bourneville*, dotate di una intensa argentofilia, avrebbero prolungamenti anormalmente sviluppati, occupanti

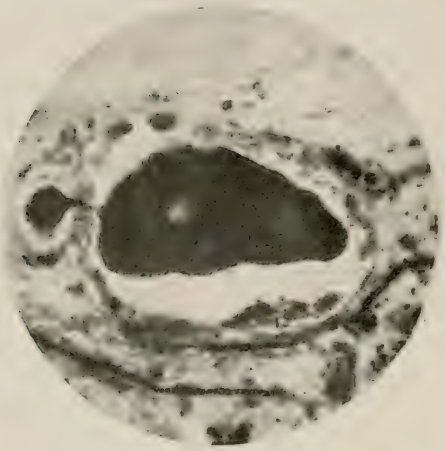


Fig. 1.

Fig. 2.

una larga superfice del campo microscopico, mostruosi come volume e di probabile nuova formazione. Tale gigantocitosi, secondo *Minea*, sarebbe in intimo rapporto con il processo generale della senilità.

Fig. 3.

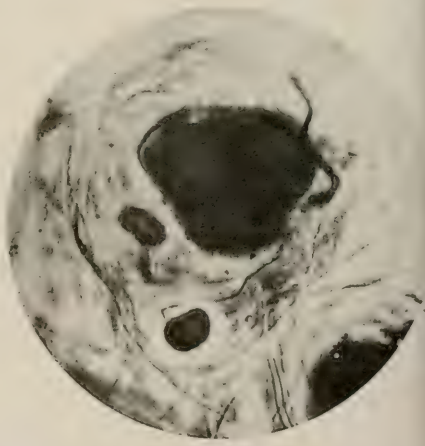


Fig. 4.

A completare questi cenni storici, riassumerò, brevemente, nei riguardi delle così dette cellule *atipiche*, le opinioni espresse da *Nageotte* e da *Levi* intorno al loro significato fisiologico.

A spiegare le differenze morfologiche tra le cellule *tipiche* e *atipiche* dei gangli sensitivi, *Nageotte*, avendo notato come queste in confronto di quelle, trovavansi assai più numerose nei gangli di individui affetti da diverse malattie del sistema nervoso (tabe, paralisi generale e agitante), pensò trattarsi di una rigenerazione da parte delle cellule colpite dallo stimolo morboso che chiamò *collaterale*, poichè, a differenza della rigenerazione classica che suole compiersi là ove sia avvenuta una lesione di continuità, tale lesione di continuità non si verificava negli elementi nervosi di gangli spinali patologici e la rigenerazione aveva luogo per la produzione di rami secondari di fibre nervose le quali si originavano dalla periferia del corpo cellulare. Distinse poi *Nageotte* varie specie di strutture atipiche e queste indicò col nome di *parafiti* che distinse in quelli di 1ª categoria (plessi pericellulari e finestrature) e in quelli di 2ª categoria (fibre clavate in genere).

Levi, pure ammettendo l'esistenza nei gangli spinali colpiti da processi morbosi di un numero maggiore di *parafiti* che nei normali e riconoscendo essere i parafiti essenzialmente costituiti di neurofibrille e considerando il loro aumento, nei gangli patologici, dovuto all'effetto di stimoli irritativi, abnormi per intensità, ma non dissimili, per natura, dagli stimoli che si esplicano durante lo sviluppo normale (opinione questa accettata da *O. Rossi*) concluse, in seguito ai risultati delle sue numerose ricerche di istologia comparata e di istogenisi, che le cellule *atipiche* dovevano considerarsi collegate alla grandezza del corpo dell'animale ed alla estensione o grandezza dei segmenti che dovevano essere, da ciascun neurita, innervate. «Se tale concetto, così si esprime l'autore, e se la maggiore complessità nella configurazione della cellula dei gangli si riduce ad un semplice aumento della sua massa neurofibrillare, l'interpretazione del significato fisiologico di queste strutture è abbastanza semplice... *esse non sarebbero che l'espressione anatomica di una grande tensione funzionale della cellula gangliare.*»

Ricorderò anche come *O. Rossi* e *Veratti*, che furono tra i primi ad occuparsi di tali strutture atipiche, pensarono che se nei gangli normali queste appariscono in numero minore o mancanti, ciò sia dovuto al fatto che lo stimolo morboso, facilitando la impregnazione coi sali d'argento, renderebbe tali strutture appariscenti alla ordinaria osservazione.

Nella prima mia nota sulla rigenerazione dei neuroni ebbi ad accettare e condividere l'opinione di *Levi* riguardo agli ottimi servigi che il metodo

comparativo può rendere nell'analisi delle forme e delle strutture cellulari; ma ammisi anche come non bisognava disconoscere che lo studio delle forme e delle strutture cellulari, dopo l'azione di stimoli patologici di

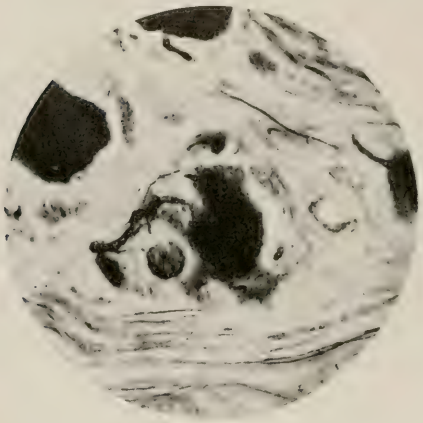


Fig. 5.

Fig. 6.

natura, intensità e durata differente, costituiva un mezzo altrettanto prezioso di nidagine. Nella stessa nota annunziavo pure di avere iniziato e continuato ricerche sulle strutture *atipiche;* ricerche abbandonate per di-

Fig. 7.

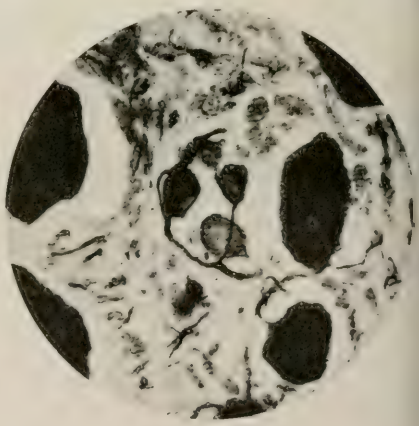


Fig. 8.

verse ragioni, riprese oggi e delle quali rendo noti i risultati, cui ho aggiunto quelli sulla senilità che mi sono sembrati affini e, per questo, capaci di prestarsi al medesino significato fisiologico.

Le indagini su gangli spinali sani e patologici vennero prevalentemente eseguite coi metodi all'argento ridotto consigliati da *S. R. Cajal*, *Lenhossèk* e *Levi*. Ho praticato sempre tagli in serie di spessore variabile da 25 a 35.

Illustrerò prima, brevemente, le annesse microfotografie, discuterò poi le ipotesi che sono state emesse sugli argomenti che costituiscono l'oggetto della presente nota.

La origine diretta dal corpo cellulare di prolungamenti terminanti la *bolla (parafiti* di 2ª categoria), non può, malgrado le contrarie asserzioni di *Dogiel*, mettersi in dubbio. Le microfotografie 1 a 4 lo dimostrano luminosamente. Dei prolungamenti terminanti a bolla, credo si debbano distinguere due specie. Una prima specie, che indicherò con la denominazione di *prolungamenti tipici*, si distacca dal corpo cellulare (microfotografie 1 a 4) o dal neurita (microfotografie 5 a 8) a maggiore o minore distanza dal suo punto di origine; sono, per lo più, filiformi, hanno diversa estensione e diverso andamento (microfotografie 5 e 7). Quelli originanti dal corpo cellulare sono intracapsulari (microfotografia 2) od extracapsulari (microfotografie 1, 3, 4). Tutti emanano da *cellule aventi caratteri morfologici e strutturali assolutamente normali*. Nella microfotografia 1 è rappresentata una delle forme più semplici di prolungamento extracapsulare terminante a *bolla*, attorno alla quale si è organizzata una piccola capsula. Nella microfotografia 2, invece, è rappresentato un chiaro esempio di prolungamento terminante in *bolla*, il quale, malgrado la sua lunghezza, si è mantenuto intracapsulare. La microfotografia 8 dimostra in modo non meno chiaro la possibilità, certo corrispondente, come la strutture descritte e quelle che indicherò tra poco, a necessità funzionali o di adattamento, come da un medesimo neurita possano trarre origini più prolungamenti terminanti a *bolla*.

Un'altra specie di prolungamenti che chiamerò *atipici* terminano a *bolla* per lo più piccola, raramente grande o a *clava* (microfotografie 9, 15); sono irregolari per andamento e per grossezza; alcuni si anastomizzano tra loro; generalmente si estendono poco dal punto di loro origine e, quindi, tutti, tranne casi eccezionali, sono intracapsulari; presentano più o meno numerose e più o meno regolari varicosità lungo il loro decorso (microfotografie 9 e 14). Qualunque sia l'aspetto, tali prolungamenti,

come quelli della prima specie, vedonsi emanare *da cellule perfettamente normali*. Tra i prolungamenti notansi anficiti in maggiore o minore quantità.

I plessi pericellulari (parafiti di 1ª categoria) si presentano, come è

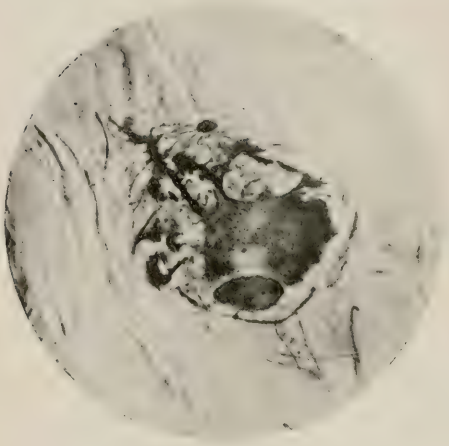


Fig. 9.

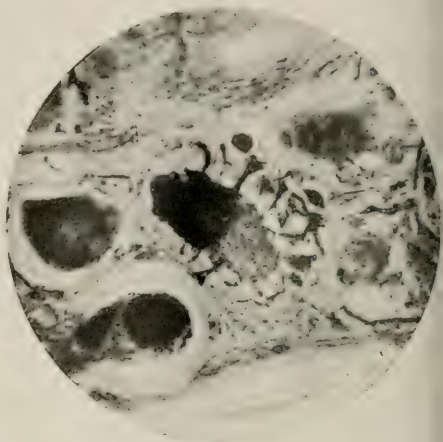


Fig. 10.

noto, con una infinita varietà, sia per l'origine dal corpo cellulare o dal neurita, che per lo spessore dei filamenti, per l'abbondanza variabile di questi, per la maggiore o minore complessità dell'intreccio da essi for-

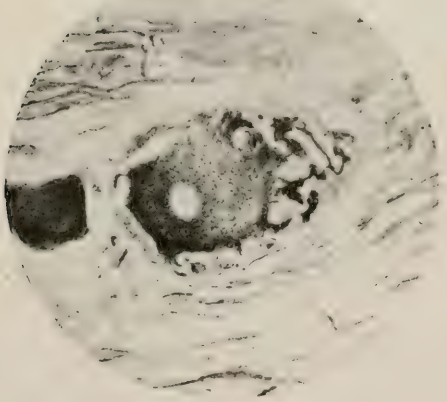


Fig. 11.

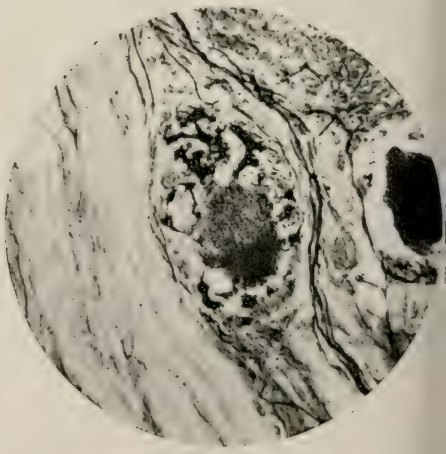


Fig. 12.

mato e per la coesistenza o meno *di bolle*. Tali differenze vengono dimostrate dalle microfotografie 16 a 19. Le microfotografie 16 e 18 fanno vedere due plessi radi: nella prima il plesso è costituito da un filamento di

notevole spessore; la struttura ricorderebbe, se non coesistesse una bolla, uno di vari tipi di glomerulo formato dal neurita nelle strutture tipiche; nella seconda, il plesso è formato da filamenti delicati e leggermente varicosi, radi, ricordando la disposizione notata in *Orthagariscus* da *Levi* e rappresentata nelle figure 72, 73. Ma anche più singolare apparisce la microfotografia 19 nella quale è riprodotta la sezione di un punto periferico di una capsula, eccezionalmente grande, in gran parte occupata da anficiti tra i quali si diramano filamenti sottili costituenti un ricco plesso. Ancora più da vicino, tale struttura, osservata nell'uomo, ricorda quelle in *Orthagariscus* e da *Levi* rappresentate nelle figure 72, 75. Comunque essi si presentino, questi plessi circondano *cellule morfologicamente e strutturalmente normali.*

Pochissimi esempi ho potuto rilevare, lo che fu pure notato, nell'uomo, da *Cajal*, di cellule veramente *finestrate* (*parafiti* di 1ª categoria *cappi cellulari*) (*Lenhossék*). Uno tra i più chiari è rappresentato nella microfotografia 20.

Un tipo relativamente frequente ad incontrarsi è quello delle cellule *desgarradas* (*Cajal*). E' certo che sotto questa denominazione vennero descritte strutture cellulari diverse da quelle osservate da *Cajal* alle quali, inoltre, per essere state messe in rapporto col processo generale della senilità, venne attribuito pure il nome di *seniles*. Sia comunque cellule, a mio parere, veramente *desgarradas* sono rappresentate nelle microfotografie 21 e 22. La notevole riduzione volmetrica del corpo cellulare, le peculiari caratteristiche di ciò che emana dal suo contorno, la chiara e cospicua penetrazione di anficiti nelle profonde escavazioni che si notano nei contorni della cellula, ne sono la più chiara testimonianza. Non vi ha dubbio che tali strutture si incontrano più abbondanti nei gangli sensitivi di senili.

Per quanto riguarda le strutture *atipiche*, non vi ha dubbio che *esse si contino in maggior numero nei gangli spinali di individui affetti da diverse malattie del sistema nervoso e come nei gangli sensitivi patologici, specialmente in quelle malattie di assai lunga durata* (tabe) *si verifichi una diminuzione numerica di cellule nervose per cui appare anche più spiccata la prevalenza delle strutture atipiche sugli elementi tipici.*

Vengo ora alle associazioni o forme di continuità tra neuroni osservate nei gangli spinali sia patologici che sani. Su questi non ho potuto met-

terle in così chiara evidenza come in quelli e che sono rappresentate nelle microfotografie 23 a 28. Già di questo argomento erasi occupato *Levi* nel 1907. Nel suo lavoro riferisce i fatti descritti da vari osservatori

Fig. 13.

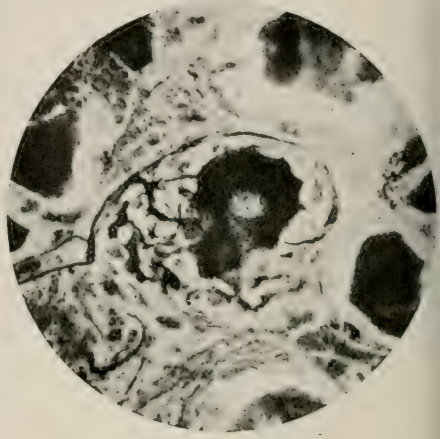


Fig. 14.

(*Cajal*, *v. Gehuchten*, *Marinesco*, *Mahaim*, *Dogiel*, *Held*, *Donaggio* ed altri) a tale riguardo. Illustra poi speciali connessioni notate in *Orthagariscus* (gangli sensitivi) le quali si stabilirebbero in maniera diversa da quelle

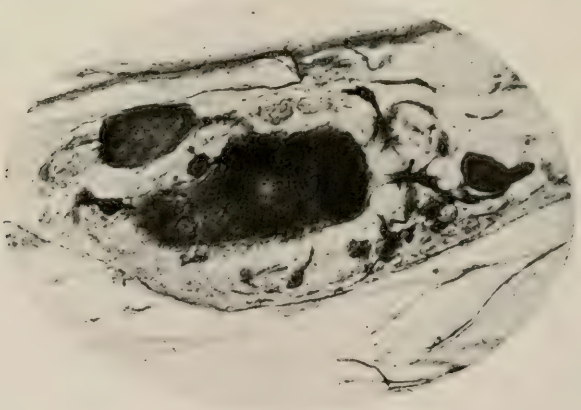


Fig. 15.

descritte dai citati autori. Così, ad esempio, *Levi* ha potuto vedere come talora una fine fibra anastomatica riunisca le reti di due cellule vicine; oppure passi dalla rete di una cellula sul corpo cellulare di un elemento

vicino. *Levi* dice che il significato di questo tipo di continuità fra due neuroni è molto incerto, e pensa che esso offra qualche analogia con le cellule gemelle descritte da qualche autore nella retina (*Dogiel*, *Embden*, *London*). Anche in gangli di Mammiferi *Levi* avrebbe incontrato strutture tali da far pensare ad eventuali connessioni neuroniche; ma esse non sarebbero così decisive come quelle osservate in *Orthagariscus*. Opina l'autore che non sieno da escludersi, in singoli casi, numerosi rapporti di continuità tra neurone e neurone e che non sia accettabile per intero la dottrina della *polarizzazione dinamica*.

Per quanto le associazioni o continuità tra neurone e neurone differiscano da quelle descritte, anche da *Levi* nei gangli sensitive, pure quelle da me incontrate sono di tale chiarezza da non lasciare dubbi sul loro signiticato. Così, ad esempio, nella microfotografia 23 si vede come i grossi prolungamenti emanati da due elementi si incontrino e si anastomizzino nello spazio compreso tra due altre cellule. Nella microfotografia 24 si osserva come un prolungamento emanante da un neurone si diriga verso il neurone vicino, sul quale tende ad applicarsi con una espansione a guisa di piede. Nella microfotografia 25, l'unico prolungamento di una cellula, dopo breve percorso, si divide in due branche, una delle quali penetra nella capsula di una cellula vicina. Assai dimostrative appariscono le microfotografie 26, 27, nelle quali sono state ripredotte coppie di cellule tra loro connesse da filamenti di notevole spessore. Non meno chiara è la microfotografia 28, la quale dimostra, a differenza delle altre strutture, come la connessione o la continuità tra due elementi molto vicini possa stabilirsi per mezzo di filamenti più delicati e brevi.

Qualunque sia la maniera con la quale tali strutture si presentano, chiaro apparisce dalle microfotografie come esse interessino *elementi cellulari indubbiamente normali* e come alcune di esse, sia pure in maniera più semplice, meno complicata, ricordino le strutture descritte da *Levi*.

Inoltre, come più avanti vedremo, queste connessioni o continuità fra neuri, *non infirmano per il significato che deve loro attribuirsi, la dottrina della polorizzazione dinamica*.

Passo, finalmente, alla cosidetta *gigantocitosi*. A questo proposito ho, in principio, brevemente riassunto il recente lavoro di *Minea* e riferito il significato che l'autore ha creduto di dare a questa peculiare manifestazione di talune cellule nervose della corteccia cere-

brale. Per le mie osservazioni non ho potuto avere un senile così avanzato come quello di *Minea*. Tuttavia benchè si trattasse di individuo di età inferiore (85 anni), ho potuto rilevare nelle circonvoluzio-

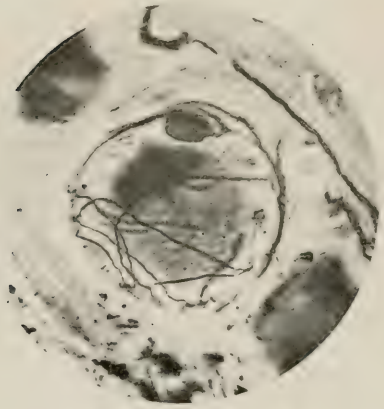


Fig. 16.

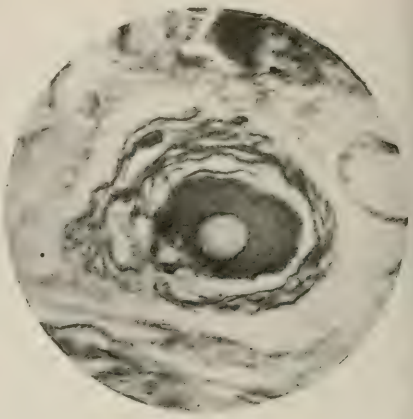


Fig. 17.

ni fronto-parietali, le quali, macroscopicamente, se non una vera e propria microgiria, presentavano segni di un cetro assottigliamento, particolarità da potersi considerare identiche a quelle da *Minea* descritte.

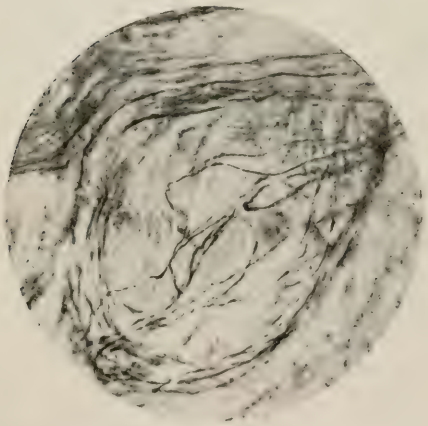


Fig. 18.

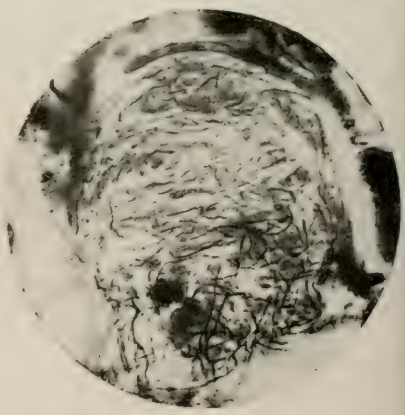


Fig. 19.

A tale riguardo ricordo come sieno stati notati da *Cajal*, nelle circonvoluzioni dette *associative*, uno o più ranghi discontinui di cellule piramidali giganti che sembrano avere emigrato dal 3° nel 5° strato.

I preparati vennero allestiti col metodo di *Nissl* e le strutture sono riprodotte nello microfotografie 29, 30, 31, 32. Si tratta di elementi giganti da ricordare, per il loro volume, quel li di *Betz*. Rari, mai costituen-

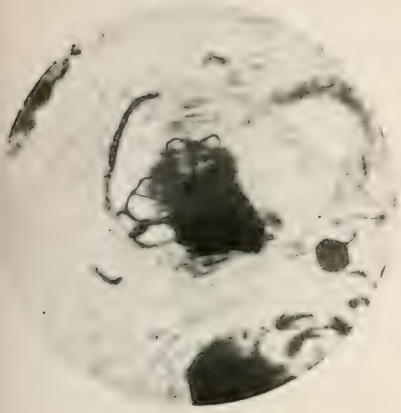


Fig. 20.

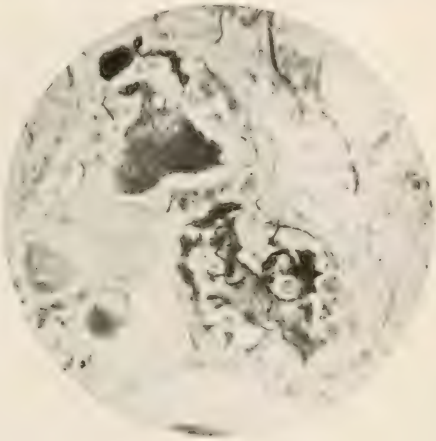


Fig. 21.

ti aggruppamenti o ranghi anche discontinui, provvisti di un grosso prolungamento apicale e di dendriti numerosi e molto fini. Appariscono abbondantemente provvisti di sostanza cromatica, capace di fissare inten-

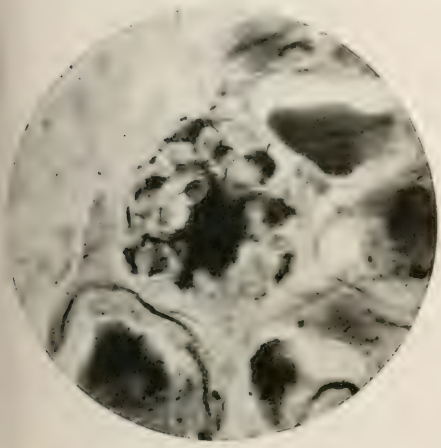


Fig. 22.

Fig. 23.

samente e tenacemente il colore che cede con difficoltà anche ad una prolungata decolorazione. Nella microfotografia 32 ho, intenzionalmente, riprodotto un tratto del campo microscopico, ove, oltre l'elemento gigan-

te, notasi una cellula piramidale grande, ma tenuto anche conto della sede, così voluminosa da far pensare come essa si avvii a diventare gigante. Di queste cellule piramidali grandi, ma di un volume maggiore di

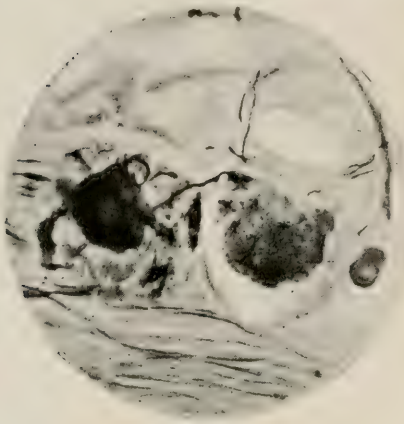


Fig. 24.

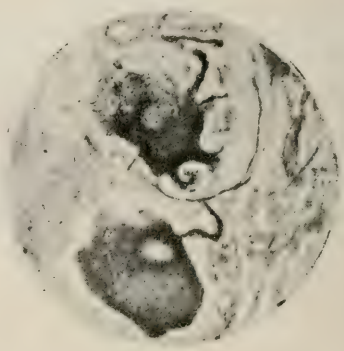


Fig. 25.

quello che tali elementi sogliono avere, ne ho, quà e là, negli strati della corteccia loro propri, osservate diverse ed anche in strati inferiori, come se avessero avuto tendenza ad emigrarvi. Le microfotografie mi sembrano

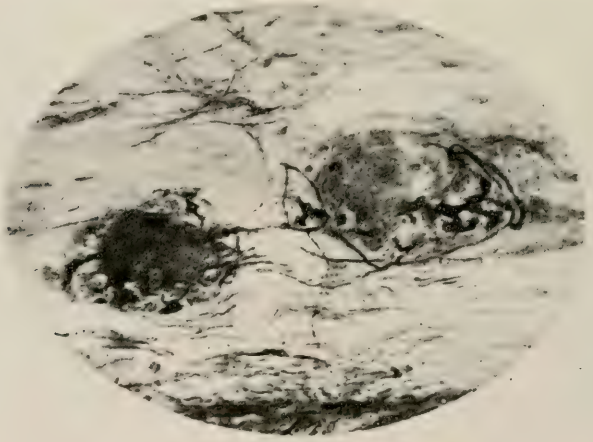


Fig. 26.

così chiare che ritengo inutile una più particolareggiata descrizione. Riferisco altresì, come nella zona corticale suddetta io abbia notato cellule piramidali grandi in quantità minore di quanto suole essere normalmente.

Terminata la illustrazione delle differenti strutture mi domando: Malgrado la diversità dei particolari coi quali ci appariscono, può esistere o no tra di esse un certo legame? Debbono esse conside-

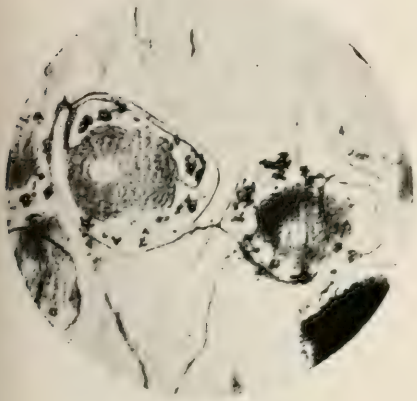


Fig. 27.

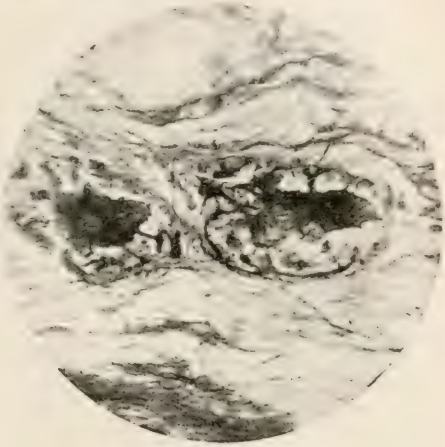


Fig. 28.

rarsi distinte e indipendenti l'una da ll'altra e prestarsi quindi ad una distinta, indipendente interpretazione? Oppure sono esse l'espressione e la conseguenza di una medesima legge?

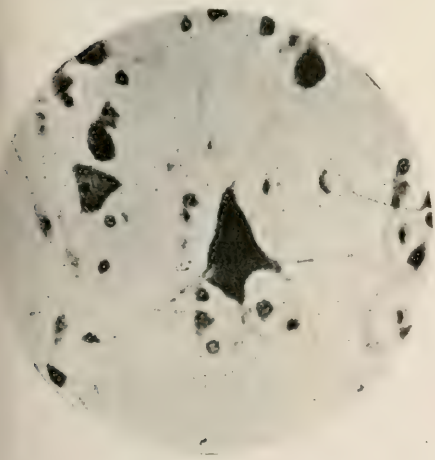


Fig. 29.

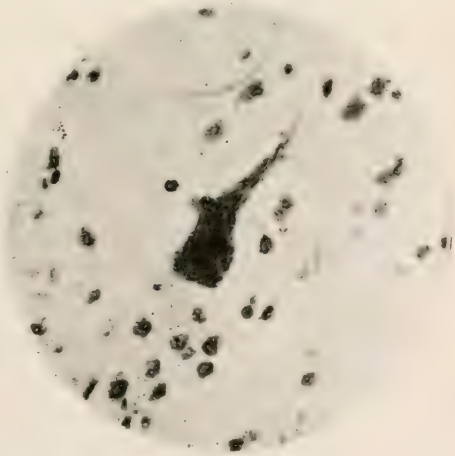


Fig. 30.

Mi studierò di dimostrare, nella maniera più sobria e più chiara che mi sia possibile, malgrado le difficoltà che sono inerenti ad un argomento così importante e complesso, la ricca messe di osservazioni fatte da

una vera legione di osservatori e le non poche e discordanti opinioni emesse al riguardo, come tra le dette strutture, benchè morfologicamente differenti, esista un intimo nesso, e sieno, per questo, capaci di un unico significato fisiologico.

Per quanto concerne le *strutture atipiche* dei gangli sensitivi, mi sembra anzitutto che le teorie di *Nageotte* e di *Levi* possano conciliarsi, contenendo esse elementi sufficienti per convergere, integrandosi, ad un medesimo fine. Però nei riguardi della *rigenerazione collaterale (Nageotte)*

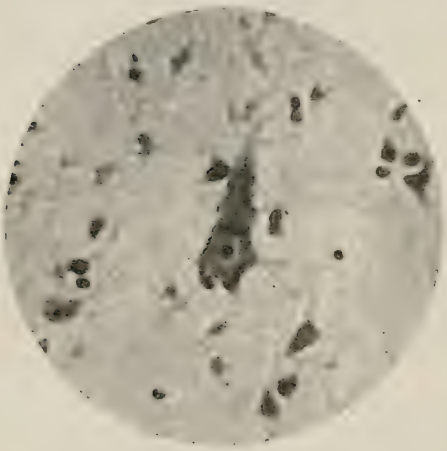


Fig. 31.

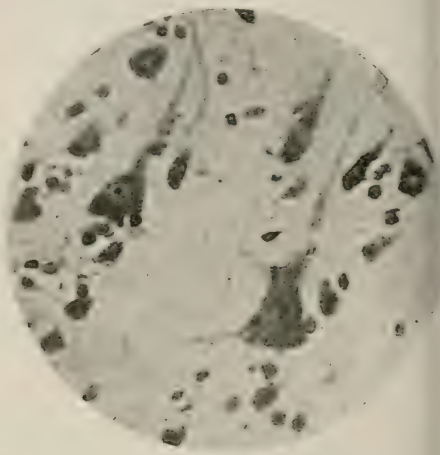


Fig. 32.

mi permetto di osservare che se le peculiari strutture cellulari descritte stanno a significare un processo rigenerativo, devesi ammettere che questo non abbia luogo negli elementi colpiti dallo stimolo morboso poichè trattandosi di malattie a lungo decorso (paralisi progressiva e agitante, tabe) e per di più ribelli a qualsiasi trattamento che abbia lo scopo di arrestarne il cammino, è logico ritenere che lo stimolo morboso, per la sua intensità, per la sua natura e per la sua durata, continuando ad agire, non potrà che permettere, e solo nei primi momenti della sua azione, che inani tentativi di rigenerazione, e avrà per effetto finale la distruzione dell'elemento.

I fenomeni rigenerativi, dunque, devono interessare quegli elementi i quali, per essere più resistenti, hanno, poco o punto, risentito dell'azione dello stimolo morboso; o meglio, i fenomeni rigenerativi devono verificarsi in quegli elementi i quali per avere in se, latente, una maggiore somma

di energia, atta però a divenire attuale sotto l'influenza di uno stimolo irritativo (morboso), sono capaci di modificarsi morfologicamente dando luogo a quel complesso di produzioni che caratterizza il *paratifismo*. In questa idea mi rifforza il fatto di avere osservato, e dimostrato, nella più evidente maniera, con le annesse microfotografie, come tutte le strutture atipiche fossero in rapporto con elementi cellulari assolutamente normali.

Premesso ciò, ecco come mi parrebbe potessero conciliarsi le ricordate teorie.

Non può, certamente, mettersi in dubbio quanto *Levi* ha osservato che cioè le strutture atipiche sieno elementi propri dei gangli sensitivi, anche normali, e tanto più numerose quanto più grande è l'animale; non può, altresì, non riuscire convincente l'ipotesi dall'autore, emessa che, cioè, le strutture atipiche debbono considerarsi collegate alla grandezza del corpo dell'animale, alla estensione e alla vastità dei segmenti che devono da ciascun neurita essere innervati...

Si sa, d'altro canto, come le cellule nervose e più specialmente quelle dei gangli sensitivi godano del carattere di fissità e sieno, per questo, sottratte alla legge generale che regola la vita e la funzione di tutti gli altri tessuti, nei quali, le continue perdite che avvengono per stimoli fisiologici o patologici, sono compensate dagli elementi superstiti mercè una più o meno attiva riproduzione diretta o indiretta. Ora è logico presumere che tali perdite debbano avvenire anche nel tessuto nervoso il cui lavoro non è certo meno attivo e logorante ed è altrettanto logico pensare che la natura debba avere provveduto a sostituire, a quella della riproduzione, un'altra legge.

Se questo è giusto, siamo indotti a ritenere che tutte le cellule costituenti un ganglio sensitivo, debbono, fino dal loro primo apparire, possedere la proprietà di dare luogo, al momento opportuno, obbedendo a necessità funzionali, a tutte quelle diverse strutture che sono state qualificate con la denominazione *di atipiche*. Così essendo, una parte delle cellule e precisamente quelle i cui neuriti devono innervare segmenti più lontani e più vasti, daranno luogo, a completo differenziamento, alle dette estrutture, impiegando naturalmente, nel produrle tutta la somma delle loro disponibili energie. Un'altra parte delle cellule, invece, anche perchè destinate ad innervare una meno lontana e vasta sfera di azione, assumerà a sviluppo completo il tipo classico, semplice, impiegando, si com-

prende chiaro, una minore quantità delle energie disponibili, nell'assumere una veste morfologica tanto più modesta, riserbando le altre allo stato latente, nella eventualità che uno stimolo irritativo le renda attuali onde produrre strutture, morfologicamente identiche alle *atipiche* destinate a compensare funzionalmente quelle distrutte o indebolite dall'azione dello stesso stimolo.

Nel primo caso si avrebbe la produzione delle strutture *atipiche* che chiamaremo normali e corrispondenti a normali necessità funzionali *(Levi)*; nel secondo caso, dalle cellule che si erano differenziate coi caratteri morfologici propri degli elementi costitutivi dei gangli sensitive e che potremo considerare come elementi di riserva, si produrrebbero, ugualmente per necessità funzionali, di carattere, però, compensativo, le medesime strutture *atipiche* le quali potrebbero bene considerarsi espressione di vera e propria rigenerazione cui potrebbe, ugualmente bene, essere riserbata la denominazione di *rigenerazione collaterale (Nageotte)*.

Quanto ho detto, penso, possa valere, sempre nei riguardi dei gangli spinali, per la senilità. Infatti nei gangli sensitivi dei vecchi furono osservate strutture *atipiche*, in copia superiore al normale. Ora sono ben note le modificazioni che, nei vari tessuti, compreso il nervoso, la senilità è capace di indurre, modificazioni che consistono in una diminuzione delle energie cellulari dovuta alle mutate condizioni strutturali delle pareti dei vasi sanguigni e, sopratutto, alle modificazioni nella composizioni chimica del plasma per modo che la nutrizione non si compie più con quella regolarità e con quella intensità necessarie al normale andamento della vita e della funzionalità cellulare. La struttura atipica più frequente a riscontrarsi nei gangli sensitivi dei vecchi è rappresentata dalle cellule *desgarradas (Cajal)* o *corrose* o *senili*. Ora è logico presumere, per il già detto, che si abbia, nella senilità, da parte di elementi cellulari, dei gangli sensitivi, più robusti e più resistenti, la stessa tendenza che si ha quando si tratta dell'intervento di uno stimolo morboso; la tendenza, cioè; a produrre strutture atipiche a compensare o la scomparsa o la affievolita vitalità e funzionalità che si è andata determinando in quelli più deboli e meno resistenti. Le cellule *desgarradas* sarebbero appunto gli elementi che manifesterebbero la tendenza ad una *rigenerazione collaterale;* ma dotati di fiacche energie, le loro manifestazioni, le loro strutture, imperfette, incomplete, dimostrano chiaramente come la loro tendenza non costituisca che un semplice tentativo di rigenerazione.

Le associazioni neuroniche o le forme di continuità fra neuroni da me pure osservate e nell'uomo e chiaramente dimostrate dalle annesse microfotografie, sebbene meno numerose di tutte le altre strutture atipiche, non possono non avere il medesimo significato. A tali forme di continuità è certamente assegnato il compito di coadiuvare la funzione compensatrice della *rigenerazione collaterale.*

Altrettanto dicasi per la così detta *gigantocitosi*, la quale, secondo *Minea*, starebbe in rapporto col processo generale della senilità. Nella corteccia cerebrale, il fenomeno compensativo non può compiersi e modificarsi con le stesse modalità con le quali si compie e si manifesta negli elementi dei gangli sensitive soprattuto per i diversi caratteri morfologici delle cellule nervose. Ma la medesima capacità che quelli dei gangli sensitivi devono possedere talune cellule della corteccia cerebrale. La capacità cioè di aumentare la propria massa quando, per la vecchiaia, vengano distrutti elementi della stessa specie e della stessa funzione. Forse —potrebbe ciò essere oggetto di indagine—il medesimo fenomeno si compie anche nella corteccia cerebrale di individui giovani ogni qualvolta determinate zone di essa vengono colpite da un qualsiasi stimolo irritativo.

Concludo, pertanto: Soppressa nelle cellule nervose la capacità riproduttrice, sottratte quindi alla legge che è comune a tutti gli altri tessuti, un'altra capacità deve essere a quella nostituita: la capacità, cioè, di potersi morfologicamente modificare, quando speciali necessità funzionali lo richiedano, determinate dall'intervento di uno stimolo irritativo (morboso). Tale capacità, nei gangli sensitivi, si esplicherebbe con strutture atipiche che assumerebbero i medesimi caratteri morfologici di quelle che si producono per corrispondere a normali compiti funzionali, quali la estensione e la vastità dei segmenti che talune cellule devono innervare; si esplicherebbe inoltre, nei gangli sensitivi, con le associazioni o forme di continuità fra neuroni. Nella corteccia cerebrale, invece, tale capacità si manifesterebbe con la così detta gigantocitosi. Questa capacità potrebbe considerarsi, a mio parere, l'esponente di una legge che potrebbe essere chiamata legge di compenso.

Febbraio 1922.

Letteratura.

Farei un inutile sfoggio se citassi tutti coloro che si occuparono degli argomenti da me trattati. Mi limito per conseguenza a ricordare solo alcuni nei lavori dei quali potranno attingersi complete indicazioni bibliografiche.

S. R. Cajal: «Structure et connexions des neurones.» — *Archivio di Fisiologia*, vol. v, fascicolo I, 1907, pag. I.

— «Die Struktur der sensiblen Ganglien des Menschen und der Thiere.» — *Ergeb. d. Anat. u. Entwick.* Bd. 16. 1907. S. 176.

— *Histologie du Système nerveux de l'Homme et des Vertébrés.* Paris, Maloine, 1911.

V. Lenhossék: «Zur Kenntnis der Spinalganglienzellen.» — *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 69. 1906.

Levi, G: «I gangli cerebro-spinali.—Studi di istologia comparata e di Istogenesi.» *Archivio italiano di Anat. ed Embriol.* Supplemento al vol. vii, Firenze, 1908.

— «Di alcuni problemi riguardanti la struttura del sistema nervoso.» *Archivio di Fisiol.*, vol. iv, fascic. IV, pag. 367.

Marinesco: «Quelques recherches sur la morphologie normale et pathologique des cellules des ganglions, etc.» *Le Nevroxe*, vol. viii, fascic. I, 1906.

I. Minea: «Contribution à l'étude des lésions des cellules nerveuses dans la sénilité.» *Archives internationales de Neurologie* (Paris), 14 série (1921), tome ii; 40e année. Lept-Oetal.

Nageotte: «Régénération collatérale des fibres nerveuses terminées par des massues d'accroissement, etc.» *Nouvelle monographie de la Salpêtrière.* N. 3, mai-juin, 1906.

U. Rossi e G. Garbini: «Intorno a speciali connessioni tra alcuni neuroni cerebellari.» *Annali della Facoltà di Medic. dell'Università di Perugia.* Serie IV vol. i, fascicolo I, 1912.

FUNCTIONAL FACTORS IN THE MORPHOLOGY OF THE FOREBRAIN OF FISHES

BY

C. JUDSON HERRICK

HULL LABORATORY OF ANATOMY THE UNIVERSITY OF CHICAGO

In a recently published «Sketch of the Origin of the Cerebral Hemispheres» (1921) I have summarized a few of the salient features of the probable evolutionary history of the forebrain from its simplest beginnings to the attainment, in the Amphibia, of a form which may be regarded as exhibiting the prototype of the cerebral hemispheres of all higher forms. In this paper it is proposed to examine in more detail some of the functional factors which have operated in shaping the forms of the forebrain in lower vertebrates.

It has been pointed out that two highly developed sense organs, the eye and the nose, have profoundly modified the anterior end of the neural tube in all vertebrates. The retina develops as an evagination of the lateral wall of the neural tube in the region of the diencephalon, and the photoreceptive organ is, therefore, differentiated within true brain substance. Enlarged correlation centers dominated by the visual system are developed in the midbrain and (especially in higher vertebrates) in the thalamus.

Farther forward the olfactory organ develops outside the brain substance and the receptive and correlation centers related with this organ dominate the rostral end of the neural tube in all lower vertebrates. The modifications of the primitive neural tube (as this is seen, for instance, in Amphioxus and early vertebrate embryos) which are called forth in response to the development of the olfactory organ are of four sorts, all of which are adapted to give added space for the mechanisms involved in the correlation of olfactory with other functional systems of neurons. These four types of differentiation are as follows: (1) local thickenings of

the lateral walls of the primitive neural tube; (2) the lateral eversion of the dorsal parts of the massive lateral walls; (3) inversion of the dorsal borders of the lateral walls and the rostral boundary of the tube (lamina terminalis), thus dividing the rostral end of the cavity of the tube into paired lateral ventricles; (4) local out-pouching or evagination of the lateral walls, thus producing hollow cerebral hemispheres.

All of these four methods of increasing the bulk of the telencephalon are found in the brains of lower vertebrates, and in some cases two or more of them may be seen in the same brain, as will be illustrated beyond. In the search for functional factors correlated with these morphological changes we shall examine the arrangement of conduction pathways and centers of correlation in a selected number of types of lower brains, taking as our first illustration the forebrain of the generalized ganoid fish, Acipenser.

Acipenser.

The brain of the sturgeon, Acipenser, illustrates in very simple and primitive form three of the types of forebrain differentiation to which reference has just been made, viz., local thickening, eversion and evagination. In this fish at the extreme rostral end of the neural tube each lateral wall has evaginated laterally and then forward beyond the terminal plate (lamina terminalis) to form a hollow olfactory bulb (fig. 1). The olfactory ventricle communicates with the common ventricle (ventriculus impar) by an interventricular foramen and is, in fact, a lateral ventricle. The olfactory bulb is, therefore, a true cerebral hemisphere, though of very small dimensions and limited functionally to the olfactory receptive center.

Behind the olfactory bulb the primitive endbrain, or telencephalon medium, is extensive and the lateral wall is thickened (figs. 4, 5). Its dorsal border adjacent to the membranous roof (taenia) is at its posterior end very slightly everted (fig. 5). The thickened region contains the centers of correlation between the olfactory system and various other sensory systems whose nerve fibers ascend from lower levels. These olfactory correlation centers are in Acipenser part of the telencephalon, or endbrain, but they are merely local thickenings of its walls. They are not parts of the evaginated cerebral hemispheres as in higher brains.

Already in Acipenser the bulbus olfactorius has attained form and internal structure which are preserved in essential features throughout the vertebrate phylum. But the olfactory correlation centers of the telencephalon undergo a remarkable series of structural and functional changes in different groups of vertebrates which are, in fact, the fundamental factors in shaping the course of differentiation of the cerebral hemispheres of higher forms. This series of changes is the theme of the present inquiry.

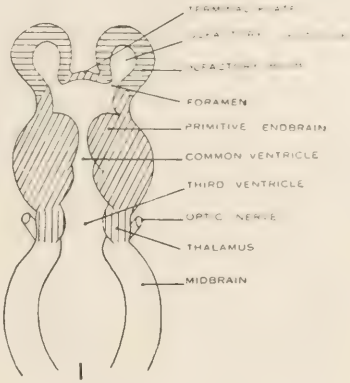


Fig. 1.—Diagrammatic longitudinal section of the forebrain of the sturgeon, Acipenser. The cerebral hemispheres comprise only the olfactory bulbs, the remainder of the endbrain (telencephalon medium or primitive endbrain) being un evaginated but thickened laterally. In figures 1, 7, 12, 19 and 30 the cut surfaces of the walls of the neural tube are conventionally marked as follows: primitive endbrain (telencephalon medium), diagonal lines; evaginated telencephalon (cerebral hemispheres), horizontal lines; diencephalon, vertical lines; mesencephalon, unshaded.

The peripheral olfactory neurons of the first order end in the bulbus olfactorius, which is the primary olfactory center, that is, the point of first synapse in the olfactory pathway. The neurons of the second order arise in the formatio bulbaris and in the aggregate their fibers form the tractus olfactorius. The area olfactoria is the secondary olfactory center, that is, the area of distribution of the tractus olfactorius. This area is variously subdivided and the fibers of the third order which leave these subdivisions can best be named by compound words expressing the terminal connections of the tracts, such as tractus olfacto-habenularis, tractus olfacto-mamillaris, etc. In Acipenser, as in many other fishes, the area olfactoria lies wholly in the telencephalon medium; no part of it is represented in the hollow evaginated cerebral hemispheres.

Johnston has given detailed accounts of the internal structure of the brain of Acipenser, from which a few features are selected for the purposes of this review. Some of Johnston's names of parts are changed to conform to the nomenclature used throughout this paper and the morphological interpretation is in some details new; but the conclusions reached are (it is believed) in harmony with the general results of his comprehensive researches.

In the discussion of the fiber tracts attention is directed especially to the longitudinal connections of the parts, for the effect of these functional relationships upon morphological differentiation is the especial theme of this review. The transverse connections, especially the commissures and decussations, are of great importance from many standpoints, but they do not lie within the scope of this paper.

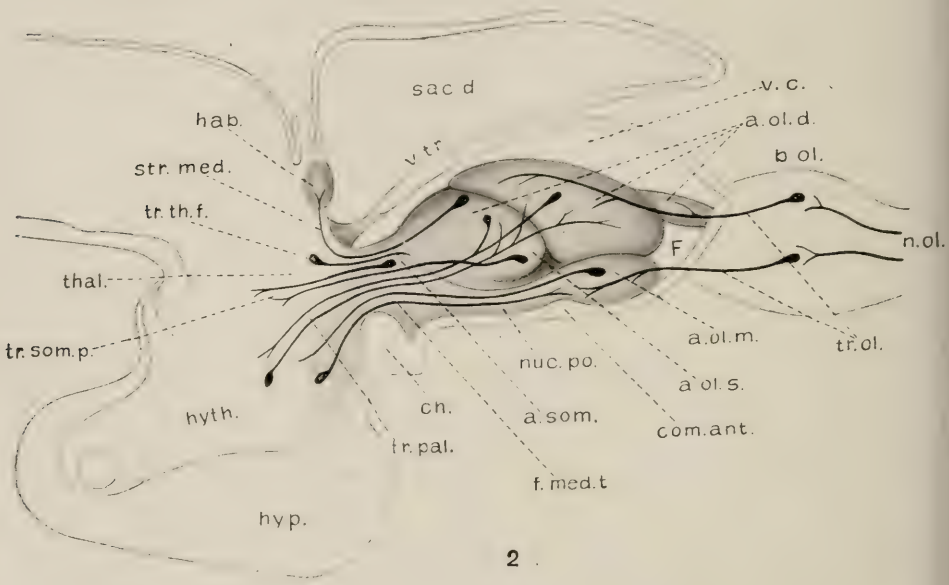


Fig. 2.—Diagrammatic median section of the forebrain of Acipenser rubicundus. The outline is based on figure 2 of Johnston (1911 a). The courses of a few of the fiber tracts to which reference is made in the text are diagrammatically indicated from Johnston's descriptions. The area somatica *(a. som.)* and area olfacto-somatica *(a. ol. s.)* are indicated as projected upon the medial surface.

The greater part of the telencephalon medium is reached by secondary fibers from the bulbus olfactorius, that is, it comprises the area olfactoria. Though the olfactory tracts which end in the various parts of this area are, so far as known, of the same physiological type, the area itself is divided into several regions or nuclei, each with characteristic internal structure. Since this differentiation within the area olfactoria cannot be accounted for by physiological differences in the olfactory tracts entering from in front, we naturally are led to inquire into the relations of this telencephalic olfactory area at its lower or diencephalic border.

As seen in cross section taken not far behind the olfactory bulbs (figure 3), the area olfactoria is separable into three nuclei (medial, lateral, and dorsal), each of which receives large numbers of fibers from the bulbus olfactorius. There is a fourth region termed by Johnston the «striatum» which is here designated area olfacto-somatica. Farther spinalward adjacent to the thalamus there is a fifth region, the area somatica. The characteristics and functional connections of these five regions will next be summarized.

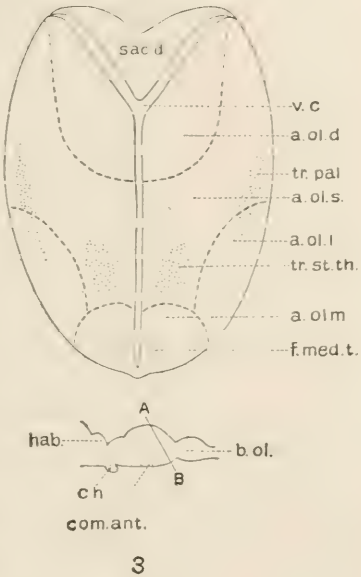


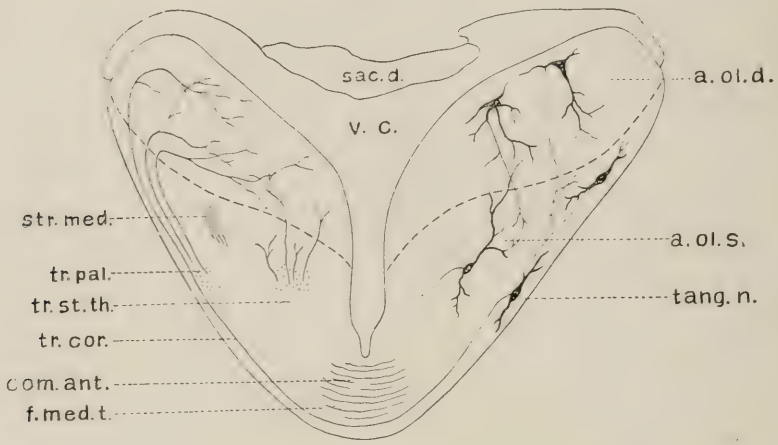
Fig. 3.—Section through the telencephalon medium of Acipenser. The plane of section is indicated by the line A-B in the small drawing below. Based on Johnston (1898, fig. 2).

1. *The area olfactoria medialis* (nucleus postolfactorius ventralis of Johnston, 1898, 1901) is directly continuous behind with the nucleus preopticus (nucleus taeniae of Johnston, 1901, but not of his later papers) and this in turn is continuous with the hypothalamus (fig. 2). The continuous longitudinal cellular column formed by these three nuclei is connected for its entire length by a tract of descending and ascending fibers, the medial forebrain bundle, or fasciculus medialis telencephali (tractus strio-thalamicus ventralis, Johnston). This relationship prevails in the brains of all vertebrates and is, therefore, probably of fundamental significance. The hypothalamus is believed to be a correlation center for gustatory and various visceral and other systems. Non-olfactory fibers ascending through the medial forebrain bundle from the hypothalamus for correlation with olfactory fibers have apparently played an important *rôle* in the specific differentiation of the nucleus preopticus and area medialis, both of which discharge efferent fibers into the hypothalamus and the habenula.

2. *The area olfactoria dorsalis* (termed by Johnston epistriatum in 1898 and 1901 and primordium hippocampi in 1911) is in contact with the bulbus olfactorius in front above the foramen interventriculare (fig. 2). It forms the dorsal part of the wall of the telencephalon medium for its

entire length and at the posterior end is connected with the habenula of the epithalamus by a fiber tract, the stria medullaris (fig. 2). This probably represents the most primitive diencephalic connection of the dorsal area, for, as we shall see beyond, the connection with the habenula is more intimate in cyclostomes.

The nerve cells of the area dorsalis are arranged in a characteristic lamellated pattern and are separated from those of the underlying regions



4

Fig. 4.—Diagrammatic transverse section through the telencephalon medium of Acipenser at the level of the commissura anterior. The outline is based on figure 25, plate 6, of Johnston (1901) and the internal structures are drawn in from various other figures by the same author. Only the ascending fibers of the tractus pallii are drawn.

by a cell-free zona limitans. The ventro-medial border is generally marked also by a ventricular limiting sulcus.

The physiological factors operative in the differentiation of the area dorsalis are of different kind from those just described for the area medialis. Its non-olfactory fibers enter, not from the adjacent epithalamus, but chiefly from the hypothalamus through the tractus pallii (figs. 2, 4). This is a strong tract of ascending and descending fibers which is present in the brains of all fishes (for the relations of this tract in Acipenser see Johnston, 1911a, p. 510). The connection of the area dorsalis with the habenula is largely (perhaps exclusively) efferent.

The area dorsalis, therefore, like the area medialis, is in reciprocal relation by ascending and descending fibers with the hypothalamus and

it discharges also into the epithalamus. It is much larger than the medial area, it is histologically more highly differentiated, and its fibrous connections are more diversified, though these are as yet only imperfectly known. Among others, there is a connection by correlation fibers from the area olfacto-somatica of the opposite side of the brain through the commissura anterior. These fibers arise (fig. 4) from laterally placed tangential cells termed by Johnston «cortex». Fibers are described as passing from the area dorsalis to the underlying area olfacto-somatica and there is probably a similar connection in the reverse direction.

The area dorsalis is a correlation center between strong olfactory tracts from the olfactory bulb, fibers ascending from the hypothalamus, and fibers from the underlying area olfacto-somatica of the same and the opposite side. The efferent tracts enter the epithalamus and the hypothalamus. It is the most highly differentiated correlation center of the telencephalon and is regarded as the primordium from which is developed the hippocampus of higher brains, and perhaps other cortical areas. It is termed by Johnston primordium hippocampi and by Holmgren primordium pallii.

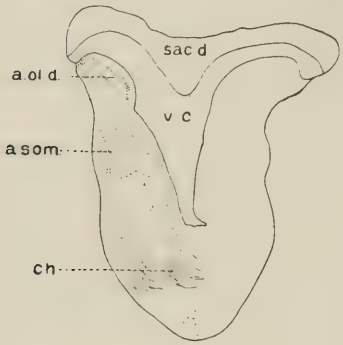
3. *The area olfactoria lateralis* (nucleus postolfactorius lateralis, Johnston, 1898, 1901) is not so clearly differentiated in Acipenser as are the other two divisions of the area olfactoria. It occupies the lateral surface between the bulbus olfactorius and the commissura anterior and below the area dorsalis. It is clearly represented in the nucleus olfactorius lateralis of higher brains.

4. *The area olfacto-somatica* occupies the middle part of the massive wall of the telencephalon medium between the three nuclei last described (figures 3, 4). Its functional connections have been incompletely analyzed. It is described as receiving no terminals of the tractus olfactorius, but it is traversed by unmyelinated fibers of this system and it probably is a part of the area olfactoria, as the corresponding region is known to be in other lower vertebrates. Moreover it receives short fibers from the overlying area dorsalis (fig. 4) which is an olfactory center. It is connected with the thalamus by ascending and descending fibers (fig. 4, *tr. st. th.*).

This area was called corpus striatum by Johnston in 1901, but in his later reference to the subject (1911 a, p. 510) he is inclined to regard it as really belonging to the area olfactoria, in part to the dorsal nucleus and in part to the medial. His descriptions suggest to me that this is

true, though with certain qualifications. Its relations seem to be closer with the lateral olfactory nucleus than with either of the other subdivisions of the area olfactoria and the fiber connections described indicate that it is a center of correlation between the olfactory system and various nonolfactory systems of the thalamus. These thalamic connections are similar to those of the area somatica next to be considered.

5. *The area somatica* (Johnston, 1911 a) lies directly behind (spinalward) the area olfacto-somatica in the contracted posterior part of the telencephalon medium (fig. 5). It contains a collection of nerve cells which are directly continuous with those of the dorsal part of the thalamus. This part of the thalamus is known to be a correlation center for visual and other exteroceptive or somatic senses. There are ascending fibers from this thalamic center to the area somatica (fig. 2, *tr. th. f.*) and descending fibers from the latter to the efferent centers of the ventral part of the thalamus (fig. 2, *tr. som. p.*). These are precursors of the thalamic projection fibers of higher vertebrates.



5

Fig. 5.—Diagrammatic transverse section through the posterior end of the telencephalon medium of Acipenser at the level of the optic chiasma, illustrating the position of the somatic area. Based on Johnston (1911 a, fig. 48).

The area somatica of the telencephalon of Acipenser is, accordingly, of the same anatomical and physiological type as the non-olfactory part of the diencephalon, that is, the thalamus proper, with which it is immediately confluent. It is in fishes very small, as is also the thalamus proper in comparison with the epithalamus and hypothalamus between which it lies. The area olfacto-somatica of Acipenser lies directly in front of the area somatica and is of the same physiological type so far as the thalamic connections are concerned. This area, however, has an olfactory component in its physiological pattern.

The area olfactoria lateralis, area olfacto-somatica, area somatica, and thalamus form a longitudinal cellular column which is purely olfactory at its rostral end and a non-olfactory somatic sensori-motor correlation center at its caudal end, with various admixtures of the two systems in between. Under the influence of ascending fibers from the thalamus

the area olfacto-somatica has begun to differentiate as an olfacto-striatal correlation center within the lateral olfactory area, but it has advanced an almost imperceptible distance in this direction.

Summary.—In the telencephalon of Acipenser the primitive form of the neural tube is but little modified. The olfactory bulbs are evaginated to form rudimentary cerebral hemispheres and in the remainder of this division of the neural tube (telencephalon medium) the lateral walls are only moderately thickened. Nearly all parts of the telencephalon medium

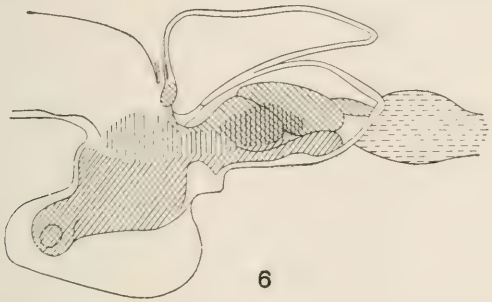


Fig. 6.—Acipenser. Schema of the centers of the telencephalon and diencephalon, as seen in medial section of the brain. Compare figure 2. The primary olfactory center (bulbus olfactorius) is marked with broken horizontal lines. The dorsal zone (area olfactoria dorsalis and habenula) is marked with oblique lines, and the ventral zone (area olfactoria medialis, nucleus preopticus and hypothalamus) by oblique lines at an angle to the last. The intermediate zone (area olfacto-somatica, area somatica and thalamus) is marked by vertical lines as far forward as direct thalamic connections are supposed to extend. The rostral border of this field is undetermined. The position of the area olfactoria lateralis, which is the rostral member of this intermediate series, is not indicated.

are reached by fibers of the tractus olfactorius and these parts comprise the area olfactoria.

The diencephalon has three main divisions: (1) epithalamus and (2) hypothalamus, which are dominated by descending olfactory tracts, and (3) thalamus proper, which is a non-olfactory somatic sensori-motor correlation center. The telencephalon medium internally is differentiated into three longitudinal cell-columns or zones which converge rostrally into the bulbus olfactorius and whose characteristic internal structure is largely determined by the nature of their physiological connections with the diencephalon. The topographic relations of telencephalic and diencephalic centers are illustrated in the accompanying schema (fig. 6). The dorsal and ventral telencephalic zones are related with epithalamus and hypothalamus

respectively. Ascending non-olfactory fibers enter both zones chiefly from the hypothalamus. These bring gustatory, visceral and other functional systems into relation with the area olfactoria. Both zones discharge into epithalamus and hypothalamus. The intermediate zone lies opposite the thalamus and its differentiation has been effected largely under the influence of ascending correlation fibers which have grown forward from the optic and somesthetic centers of the thalamus into the area olfactoria lateralis. Thus arose an olfacto-somatic zone, purely olfactory at the rostral end, purely somatic at the diencephalic end, and of mixed character between. The area somatica of the telencephalon (or at least its diencephalic border) apparently is of the same physiological type as the somatic thalamus (Johnston). The composition of these longitudinal zones of Acipenser may be expressed as follows:

	Telencephalon	Diencephalon
Bulbus olf.	Area olfactoria dorsalis, stria medullaris.....	Habenula.
	Area olfactoria lateralis, area olfacto-somatica, area somatica.....	Thalamus.
	Area olfactoria medialis, nucleus preopticus	Hypothalamus.

The arrangement here expressed is a physiological adaptation, probably of later phylogenetic origin than primitive metamerism, zones of His, and similar very ancient vertebrate characters. It is cenogenetic as compared with the palingenetic characters last mentioned and was probably superposed upon them.

Petromyzon.

The forebrain of the petromyzonts is in some respects more primitive than are those of any of the true fishes: in other respects it is specialized in aberrant directions. The comprehensive researches of Johnston have established the most important morphological features of these brains, but many details remain obscure and the homologies of some of the parts can be determined only after further studies of the internal structure.

The brain of the North American lake lamprey, Ichthyomyzon concolor, as described by Herrick and Obenchain (1913) is a favorable type for the purpose of this brief review, for its external form is especially

instructive. The details of internal structure of this species have not been worked out. They are drawn for the most part from Johnston's accounst of related species of petromyzonts.

The forebrain of the petromyzonts (fig. 7) differs from the generalized pattern presented by Acipenser (fig. 1) in the very important respect, that the evaginated cerebral hemisphere contains the large olfactory bulb and in addition a part of the secondary olfactory area termed the olfactory lobe which seems to be comparable, in a general way, with the area olfactoria lateralis of other vertebrates. The remainder of the telencephalon is retained in the unevaginated telencephalon medium in form

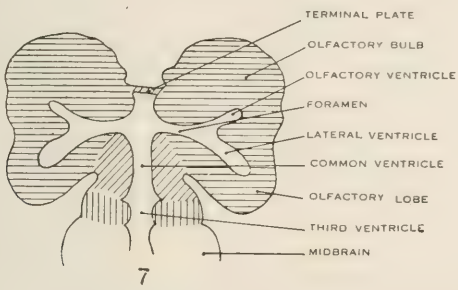


Fig. 7.—Diagrammatic longitudinal section through the forebrain of the lamprey, Petromyzon, illustrating the form of the cerebral hemispheres. The hemispheric evagination includes a large olfactory bulb and a smaller olfactory lobe, leaving a considerable residue of tissue in the unevaginated primitive endbrain, or telencephalon medium. Conventional markings as in figure 1.

not unlike that of Acipenser (fig. 8), though apparently in more primitive arrangement.

From the bulbus olfactorius fibers of the tractus olfactorius stream backward into the area olfactoria, some directly into the area olfactoria lateralis which forms the posterior pole of the evaginated hemisphere, some below the foramen interventriculare into the area olfactoria medialis, and some above the foramen into the large area olfactoria dorsalis, the last two lying in the telencephalon medium. There is a part of the telencephalon medium below and behind the foramen which does not, so far as yet described, receive any fibers of the tractus olfactorius.

Extending forward from the hypothalamus is a column of cells, comprising the nucleus preopticus (nucleus taeniae of Johnston, 1902) and area olfactoria medialis. This column of cells is nearly but not entirely interrupted by the enormous chiasma ridge. The area medialis is reach-

ed by fibers of the tractus olfactorius and discharges fibers into the hypothalamus by the medial forebrain bundle. There are probably also ascending fibers from the hypothalamus to this area, though these have not been described. Both area medialis and nucleus preopticus send fibers into the habenula, as in Acipenser.

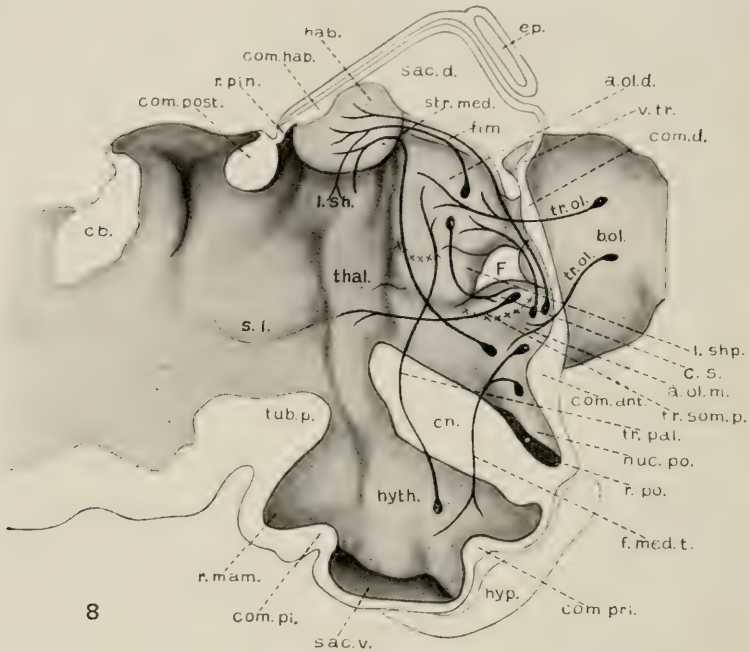


Fig. 8.—Median view of the left half of the forebrain of Ichthyomyzon concolor, × 37. The courses of some of the fiber tracts as described by Johnston and Tretjakoff in related species of petromyzonts are diagrammatically indicated. The ventricular surface of the right half of this specimen has been figured by Herrick and Obenchain (1913, figs. 3 and 4). In the left half the habenula and corpus mamillare are smaller than on the right side and (probably incidental to these differences) the sculpturing of the ventricular surface is in some respects simpler. Since these differences are not significant to the present discussion, they are not considered here.

The area olfactoria dorsalis (Johnston's epistriatum, 1902, and primordium hippocampi, 1912) extends along the entire length of the telencephalon medium and posteriorly is broadly joined to the habenula and a contiguous part of the diencephalon termed the lobus subhabenularis. The area dorsalis receives fibers from the olfactory bulb, correlation fibers from the area medialis, and ascending fibers from the hypothalamus in the tractus pallii. It discharges broadly into the habenula, meagerly

into the «striatum», and probably into the area medialis and the hypothalamus (the latter in the tractus pallii) [1].

Between the cellular column formed by the area olfactoria dorsalis and epithalamus dorsally and that formed by the area olfactoria medialis, nucleus preopticus and hypothalamus ventrally there is a zone which appears to be comparable with the area olfactoria lateralis, area olfactosomatica and area somatica of Acipenser. In petromyzonts the area

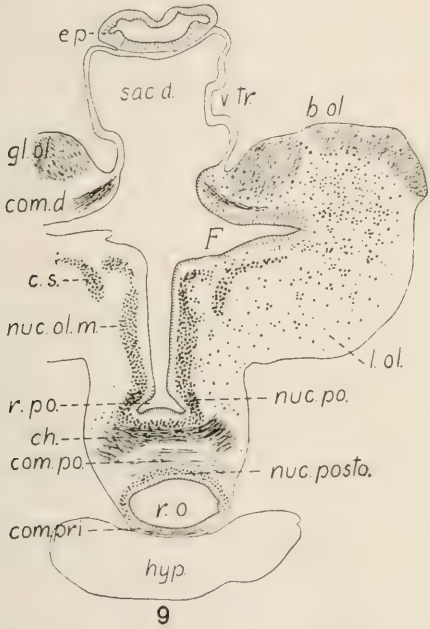


Fig. 9.—Transverse section through the brain of Ichthyomyzon at the level of the foramen interventriculare, × 36. From Herrick and Obenchain, 1913.

olfactoria lateralis has been evaginated and appears as the posterior lobe of the cerebral hemisphere. It receives fibers from the bulbus olfactorius and discharges into the epithalamus and hypothalamus. Below the

[1] The suggestions made by Holmgren (1922) that the area dorsalis of this description is diencephalic and comparable with the eminentia thalami of Amphibia and that the posterior lobe of the cerebral hemisphere (area olfactoria lateralis of this description) contains the primordia of the cerebral cortex of higher forms are not admissible. The morphological relations of the parts favor the interpretation of Johnston here adopted, which is, in fact, definitely proved by the connections of the fiber tracts.

foramen is a very sharply circumscribed area which is regarded as primordial corpus striatum (figs. 8, 9, 10). It extends laterally for a short distance into the evaginated hemisphere. This area seems to be comparable with the area somatica of Acipenser, for it receives fibers from the area dorsalis and discharges into the thalamus. The latter path is the tractus strio-thalamicus or somatic projection tract, which may contain ascending fibers also, though these have not been described. Behind the foramen and extending also laterally a short distance into the hemisphere is a ventricular eminence termed by Herrick and Obenchain lobus subhippocampalis, which is structurally very distinct from both the «striatum» below and the area olfactoria dorsalis above (figs. 8, 10). Nothing is known regarding its fibrous connections, but its relations to the other parts of the telencephalon medium and thalamus suggest very strongly that it and the «striatum» together are comparable with the area olfacto-somatica and area somatica of Acipenser. This seems also to be Johnston's opinion (cf. the schema, fig. 40, p. 403, of his 1912 paper).

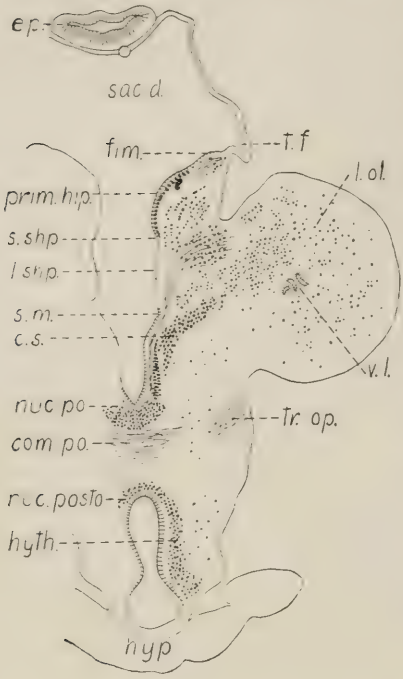


Fig. 10.—Transverse section from the same series as the last immediately behind the foramen, illustrating the area olfactoria dorsalis (marked *prim. hip.*), area olfactoria lateralis (*l. ol.*), lobus subhippocampalis (*l. shp.*), and corpus striatum (*c. s.*).

Summary.—In Petromyzon the evagination of the rostral end of the telencephalon has progressed beyond the stage represented by Acipenser, for a part of the area olfactoria is joined with the bulbus olfactorius in the formation of the cerebral hemisphere. The residue of the telencephalon, however, exhibits some arrangements which are probably more primitive. The walls of the telencephalon medium are subdivided into three longitudinal zones whose topographic arrangements (fig. 11) are closely similar to those of Acipenser (fig. 6). They converge in front

into the bulbus olfactorius. At the lower end they are in direct contact respectively with epithalamus, thalamus, and hypothalamus, and probably their internal structure has been determined by these diencephalic connections, though the details of their functional relations are very inadequately known. The arrangement of these zones is as follows:

	Telencephalon	Diencephalon
Bulbus olf.	Area olfactoria dorsalis	Habenula and lobus subhabenularis.
	Area olfactoria lateralis, lobus subhippocampalis, «striatum»	Thalamus.
	Area olfactoria medialis, nucleus preopticus	Hypothalamus.

Squalus acanthias.

The brains of the sharks in some respects appear to resemble most closely those of cyclostomes, but in other ways they are unique. The olfactory bulbs are widely evaginated; but the remainder of the telencephalon exhibits a very peculiar type of invagination, a modicum of evagination, and considerable local thickening, with in Acanthias a slight tendency toward eversion of the dorsal border posteriorly.

The general relations of the walls and cavities of the forebrain are shown in figure 12. The common telencephalic ventricle (ventriculus commune) divides in front into two lateral ventricles, from each of which an olfactory ventricle extends laterally and forward. The bulbus olfactorius and its ventricle are similar to those of Acipenser (fig. 1), but much larger. The ventriculus lateralis, however, has a form which is peculiar to elasmobranchs and is not exactly comparable with that of either Petromyzon (fig. 7) or Amphibia (fig. 30), for it has been cut off from the common telencephalic ventricle by a different process.

The steps in the embryological development of the telencephalon of Acanthias have been described and figured by Sterzi (1912, p. 1206; see figure 13). In early stages the rostral part of the ventriculus commune dilates laterally and from the lateral borders of this expanded portion the olfactory bulbs are evaginated (stages from 32 mm. to 92 mm. long). During the process of formation of the olfactory bulbs each lateral half of the common ventricle evaginates laterally, dorsally, and forward, the

lamina terminalis in the mid-plane remaining relatively fixed. By this evagination two lateral lobes of the telencephalon are formed separated by a sagittal fissure. This evagination is accompanied by local thickenings in the massive walls, by an inversion of the dorsal borders of these walls into the median plane, and later by a local thickening of the lamina terminalis, which grows forward and also backward as a median septum, thus completing the separation of the lateral ventricles from the common ventricle. The result is that the foramen interventriculare in the adult has come to lie far behind the primitive lamina terminalis instead of

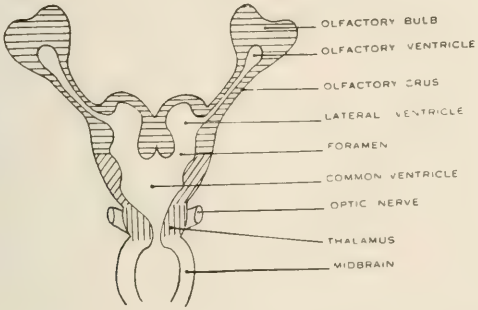
Fig. 11.—Ichthyomyzon. Schema of the centers of the telencephalon and diencephalon as seen in median section of the brain. Compare figure 8 and the corresponding schema of Acipenser, figure 6, also Johnston 1912, figure 40. The dorsal and ventral longitudinal zones are marked with oblique lines, the intermediate zone with vertical lines. The area olfactoria lateralis is not indicated.

adjacent to it as in the fully evaginated brains of higher vertebrates. The size of the lateral ventricle and the degree to which its cavity has been enlarged by the processes of invagination and inversion just described vary in different elasmobranchs widely. This matter has been fully discussed and illustrated by Johnston (1911).

The walls of the lateral ventricles of elasmobranchs are, accordingly, not exactly comparable with the fully evaginated cerebral hemispheres of amphibian and higher brains. These lateral enlargements of the telencephalon of elasmobranchs in this discussion will be called the lateral lobes. As compared with Acipenser, the olfactory system is enormously developed and the enlarged area olfactoria appears to be heaped up as close to the attachment of the crus olfactorius as possible, this being the

physiological factor chiefly responsible for the differentiation of the lateral lobes.

The lateral lobes of the telencephalon of Acanthias are occupied exclusively by the area olfactoria, and a small part of this area is extended backward into the telencephalon medium. The area olfactoria includes the same three subdivisions which have already been described for Acipenser and Petromyzon (area olfactoria medialis, dorsalis and lateralis) and in addition a ventral subdivision, the tuberculum olfactorium. Behind the area olfactoria lateralis is an area somatica in relations similar to those of



12

Fig. 12.—Diagram of the relations of the walls of the forebrain and its ventricles in the dogfish, Acanthias. The relations of these ventricles are quite different from those of Mustelus canis as figured by Johnston (1906, fig. 8), but they conform closely to his diagram (1906, fig. 9) «to show what is believed to be the primitive relations of the wall of the ventricle».

Acipenser. The distribution of the fibers of the tractus olfactorius to the area olfactoria as seen from the lateral aspect is shown in figure 14. The connections of some of the other fiber tracts are diagrammatically indicated in figures 15 and 16. Figure 17 illustrates the median section of this brain.

We shall now pass in review briefly the chief characteristics of these subdivisions of the telencephalon of Acanthias, basing the description largely on the studies of Johnston (1911).

1. *The area olfactoria medialis* is very much larger than in most other fishes. It has pushed far forward to form the rostral end of the lateral lobe (figs. 14, 18) and in the mid-plane it unites with the opposite nucleus to form the ventral part of the massive septum between the lateral ventricles (fig. 17). This thickening of the lamina terminalis extends

far forward ventrally in the median plane. Backward it extends for a short distance dorsally of the recessus neuroporicus and foramen interventriculare and for a longer distance ventrally of the foramen into continuity with the nucleus preopticus, which in its turn is directly connected with the hypothalamus.

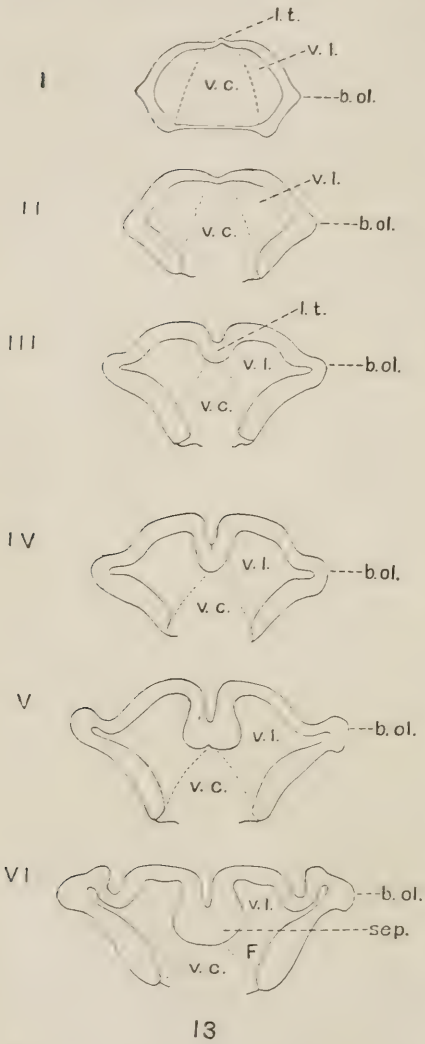


Fig. 13.—Development of the form of the telencephalon of Acanthias vulgaris as seen in horizontal section, × 7. 5. Embryos of six ages are represented, whose lengths are as follows: I, 32 mm.; II, 36 mm.; III, 45 mm.; IV, 55 mm.; V, 83 mm.; VI, 92 mm. Modified from Sterzi (1912, fig. 497).

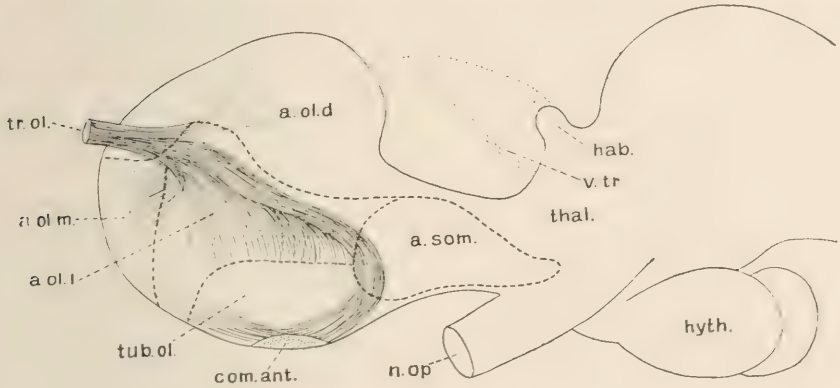
The three regions last mentioned are connected by ascending and descending fibers of the medial forebrain bundle in the typical vertebrate manner (fig. 15). The area medialis also sends fibers to the area dorsalis of the same and the opposite sides and to the habenula.

2. *The area olfactoria dorsalis* (primordium hippocampi, Johnston) is also greatly enlarged and rolled inward or inverted so that the areas of the two sides coalesce in the mid-dorsal plane above the recsesus neuroporicus (figs. 17, 18). Its rostral part is separated from the underlying area medialis by a distinct cell-free zona limitans above the recessus neuroporicus and foramen. Posteriorly it extends backward along the dorsal lip of the telencephalon medium toward the habenula, with which it is connected by a fiber tract which enters the stria medullaris (fig. 15).

The area dorsalis receives fibers from the medial and lateral areas and from the tuberculum olfactorium. It discharges fibers into the habenula and is connected with the hypothalamus by ascending and

descending fibers of the tractus pallii. These connections are all similar in principle with those of Acipenser.

Acanthias possesses an additional connection between the area dorsalis and the hypothalamus which marks a distinct advance, viz., the columna fornicis (fig. 15, *c. f.*). The tractus pallii enters the area dorsalis from the lateral side and is described by Johnston (1911, p. 18) as reaching «the whole extent of the roof», that is, of the area dorsalis. The fornix, on the other hand, connects with the medial part of the area only, descends through the area olfactoria medialis near the median plane, and ends in



14

Fig. 14. — The forebrain of Acanthias seen from the left side, illustrating the subdivisions of the telencephalon and the distribution of the tractus olfactorius. The olfactory bulb has been removed. Redrawn from Johnston (1911, fig. 68).

the corpus mamillare. The presence of these lateral and medial hypothalamic connections of the area dorsalis may mark the first step toward the differentiation of this region into primordia of the lobus pyriformis (laterally) and hippocampus (medially) as these are found in the Amphibia, though these homologies are questionable (see the discussion beyond).

3. *The area olfactoria lateralis* is not so greatly enlarged as are the medial and dorsal areas. It occupies the region surrounding the attachment of the crus olfactorius and ventrally of this (fig. 14). It is connected by fiber tracts with the area dorsalis, area somatica, hypothalamus and habenula.

4. *The tuberculum olfactorium* (area superficialis basalis, Johnston) is a ventral olfactory area which is not differentiated in Acipenser. It appears to have been elaborated from both the medial and lateral subdi-

visions, between which it lies. It has fibrous connections with the hypothalamus, habenula and area dorsalis. Like the area olfactoria lateralis, it may be functionally connected with the area somatica which lies behind it, as is known to be the case in some higher brains.

5. *The area somatica* occupies the ventro-lateral surface of the contracted posterior part of the telencephalon medium and its gray matter is directly continuous with that of the thalamus. The importance and significance of this area were first recognized by Johnston, who describes the following fiber tracts related with it (fig. 16): 1) Ascending

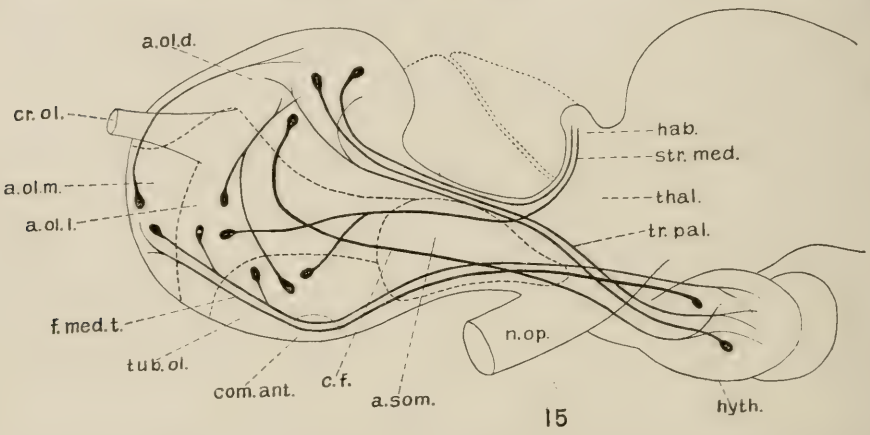


Fig. 15.—Diagram of the forebrain of Acanthias seen from the left side, illustrating some of the connections of the area olfactoria. Based on figures and descriptions of Johnston (1911).

fibers from the optic and other exteroceptive or somatic centers of the dorsal part of the thalamus; these are thalamic radiations corresponding with the thalamo-frontal tracts which I have described in Amphibia. 2) Descending fibers from the area somatica to the ventral part of the thalamus and pedunculus cerebri (somatic projection tract of Johnston). These two systems comprise an important part of the lateral forebrain bundle of Amphibia and Reptilia. 3) An olfacto-somatic correlation tract between the area somatica and the area olfactoria lateralis. 4) A connection with the habenula (tractus taeniae, Johnston). 5) Commissural fibers (corpus callosum, Johnston) connecting the two somatic areas and crossing far forward in the dorsal part of the commissura dorsalis.

The relations of the area somatica of selachians are very similar to those in Acipenser and Petromyzon and much more clearly defined. The

detailed description of its fibrous connections given by Johnston permits comparison with Amphibia and the determination of its homologies in still higher brains. It is clear in all of these cases that this area has differentiated in functional relation with the non-olfactory centers of the diencephalon, that is, the thalamus as distinguished from the epithalamus and the hypothalamus.

No region exactly comparable with the area olfacto-somatica of Acipenser has been described in elasmobranchs. The area olfactoria lateralis,

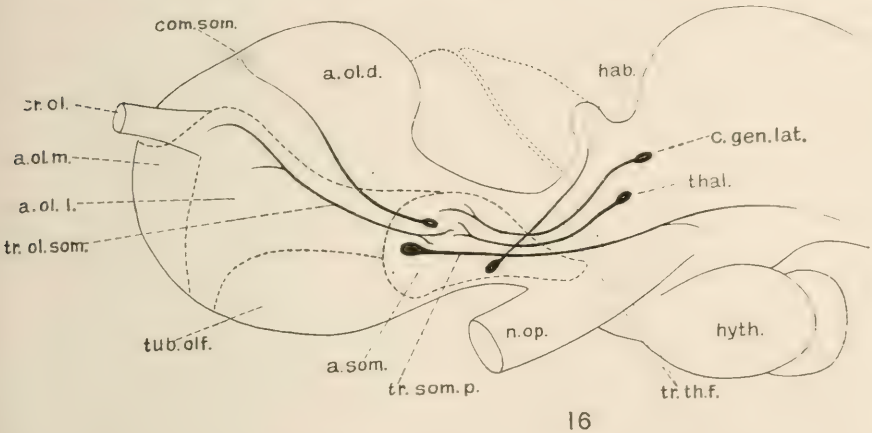


Fig. 16.—Diagram of the forebrain of Acanthias from the left side, illustrating the connections of the area somatica. Separate systems of fibers enter this area from the corpus geniculatum laterale *(c. gen. lat.)* and from the dorsal part of the thalamus *(thal.)*. These comprise the tractus thalamo-frontalis *(tr. th. f.)*. The descending somatic projection tract *(tr. som. p.)* leaves the rostral part of this area to enter the ventral part of the thalamus and pedunculus cerebri. Based on figures and descriptions of Johnston (1911).

however, is under somatic sensory influence through the olfacto-somatic correlation tract. And at the lower border between the area somatica and the area olfactoria lateralis there is a nucleus of specially large neurons which is regarded by Johnston (1911, p. 32) as a differentiated center of efferent discharge for the somatic projection tract. These cells appear to have been differentiated from the olfacto-somatic projection cells of Acipenser (fig. 4) whose axons form the descending fibers of the tractus strio-thalamicus of that species, which is really an olfacto-somatic projection tract. In Acanthias these neurons are detached from the olfactory area, though still in physiological relation with it through the olfacto-somatic correlation tract.

Summary.—The elasmobranch forebrain is specialized in a peculiar and aberrant direction. The olfactory bulbs are widely evaginated and the remainder of the telencephalon is characterized by thickening, inversion, and partial evagination at the rostral end, while the caudal end remains in a very undifferentiated condition as telencephalon medium. The area olfactoria makes up the enlarged lateral lobes and its dorsal subdivision, which is primordial archipallium, has advanced further toward the cortical type of higher vertebrates than in the cartilaginous ganoid fishes, though its morphological relations are peculiar. The narrow telencephalon medium is occupied largely by the area somatica, a non-olfactory region in intimate functional relations with the somatic sensory and motor centers of the thalamus and with the area olfactoria lateralis. The relations of the dorsal, ventral and intermediate zones of the forebrain of Acanthias are shown in figure 18, and they may be tabulated as follows:

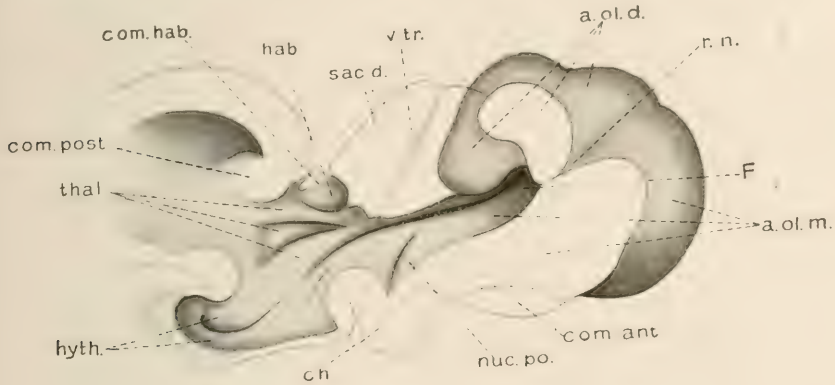
	Telencephalon	Diencephalon
Bulbus olf.	Area olfactoria dorsalis, stria medullaris	Habenula.
	Area olfactoria lateralis, area somatica	Thalamus.
	Tuberculum olfactorium	
	Area olfactoria medialis, nucleus preopticus	Hypothalamus.

Teleostomi.

The Ganoidei and Teleostei present a graded series from very primitive cartilaginous types like Acipenser to the very highly specialized bony fishes. The bony ganoid, Amia calva, occupies an intermediate position in this series and is chosen as typical of this heterogeneous group. The forms of forebrain in the Teleostei are exceedingly diversified but all of these forms have been derived from the primitive ganoidean type of Acipenser by modifications of a single general tendency, viz., the great thickening of the lateral walls of the telencephalon medium and the lateral eversion of their dorsal borders with consequent widening of the membranous roof (figs. 19 to 23).

In all Teleostomi the bulbus olfactorius is typically evaginated and in some species the crus olfactorius is greatly elongated; the remainder of the telencephalon is unevaginated and more or less everted. There is no

evidence of inversion like that of elasmobranchs [1]. The area olfactoria lies wholly in the telencephalon medium. It is not crowded forward close to the attachment of the bulbus olfactorius as in elasmobranchs, but as in Acipenser it is enlarged throughout the length of the telencephalon medium. This suggests an application of Kappers' principle of neurobiotaxis, the elasmobranch condition being determined by the enormous development of the olfactory tracts with relatively smaller ascending non-



17

Fig. 17. — Medial view of the left half of the forebrain of Squalus acanthias. Drawn from a dissection. The ventricular sulci were differently arranged on the opposite side of this specimen, and a different pattern was shown on each side of a second specimen similarly bisected. No one of these four half brains agrees exactly with the Squalus acanthias from the American Atlantic coast or the Acanthias vulgaris from the Naples Station figured by Johnston (1911, figs. 71 and 72). It is impossible to determine what is the typical pattern of the diencephalic sulci without study of additional specimens in correlation with internal structure.

olfactory diencephalic connections, while in Teleostomi the olfactory tracts are smaller and the diencephalic connections are relatively more important and they extend farther forward. The centers of correlation between the descending olfactory tracts and the ascending diencephalic tracts tend to accumulate close to the olfactory bulbs in the former case and to differentiate in closer association with the diencephalic centers in the latter case.

[1] In the Synbranchidae (van der Horst, 1917) there is a secondary fusion of the medial olfactory areas in the median plane within the ventriculus commune, and there is a similar fusion in Gadus merlangus (Holmgren, 1920). This apparently is a local thickening and does not involve an inversion similar to that of elasmobranchs.

The steps in the progressive enlargement and eversion of the area olfactoria can be readily followed in the series of forebrain forms from the more primitive cartilaginous ganoids (Acipenser) to the more highly specialized teleosts. In Amia the telencephalon medium has assumed the typical teleostean form and in the embryological development of this brain the steps in this process of differentiation are recapitulated.

In Amia 7 mm. long there is no evagination of the olfactory bulbs. At 15 mm. the olfactory ventricles have appeared (Johnston). In speci-

18

Fig. 18.—Squalus acanthias. Schema of the centers of the telencephalon and diencephalon as seen in median section of the brain. Compare figures 6 and 11 and the similar schema of Johnston (1912, fig. 41). The dorsal and ventral longitudinal zones are marked with oblique lines, the intermediate zone with vertical lines. The latter is extended forward as far as direct thalamic connections are believed to exist. The area olfactoria lateralis is the rostral member of the intermediate series of centers, and it is in functional connection with the area somatica by the olfactory somatic correlation tract (fig. 16, *tr. ol. som.*). Its limits are not indicated.

mens of 25 mm. (figs. 21, 22) cross sections show a form of lateral walls of the telencephalon medium very similar to that of adult Acipenser (figures 3, 4, 5). In both of these cases the lateral walls show considerable thickening and a tendency toward eversion of the dorsal lip. The more rapid growth of the ventricular border of the wall results in the convexity of this surface bulging into the ventriculus commune and a divergence of the dorsal borders. In the transition from this condition to that of the adult (fig. 23) this inequality of extent of medial and lateral surfaces of the wall is increased until the attachment of the membranous roof (taenia) is carried around to the ventro-lateral aspect. The significance of this eversion is considered more in detail beyond.

The brains of Amia and various Teleostei have been described by many writers and some of these descriptions are very complete. The nomenclature employed and the interpretations of these authors are very diverse and no attempt will be made here to summarize this literature. The most complete recent accounts have been given by Catois (1901, several teleosts), Goldstein (1905, several teleosts), Kappers (1906, Gadus, Lophius, and 1907, Amia, Lepidosteus), Sheldon (1912, Cyprinus carpio), Johnston (1911 a, 1912 a, Amia, Acipenser, Polyodon, Lepidosteus, Ameiurus), Holmgren (1920, Osmerus and other teleosts). The conclusions which are here summarized are based on a study of this literature and personal observations. The subdivisions of the telencephalon medium will now be briefly reviewed, basing the account on Amia calva, supplemented by the published descriptions of the fiber connections of various Teleostei.

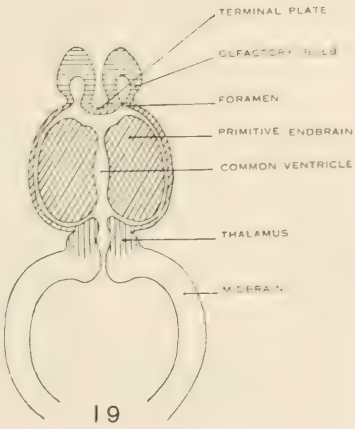


Fig. 19.—Diagrammatic longitudinal section through the forebrain of a teleost. As in the sturgeon (fig. 1), the true evaginated cerebral hemispheres contain only the olfactory bulbs, below which there are great thickenings of the unevaginated primitive endbrain, which arise first embryologically in the side walls, as in the sturgeon, but in the adult are attached only to the floor. Conventional markings as in figures 1, 7 and 12.

1. *Area olfactoria medialis.*—This subdivision is in most species of moderate size and is arranged as in Acipenser (figures 20, 23, 24), extending from the base of the bulbus olfactorius backward to the commissura anterior. It is separated from the overlying area dorsalis by a cell-free zona limitans and a more or less evident ventricular sulcus. It is continuous behind with the nucleus preopticus, which lies between commissura anterior and chiasma opticum, and the latter nucleus is continuous with the hypothalamus. These areas contain various special nuclei, whose arrangement need not be further considered here.

2. *Area olfactoria dorsalis.*—This includes the epistriatum, nucleus olfactorius lateralis and nucleus taeniae of Kappers (1907) or pars pallialis (1921), the primordium hippocampi of Johnston (1911 a), the nucleus olfactorius dorsalis, nucleus olfactorius lateralis, nucleus pyriformis and

nucleus taeniae of Sheldon (1912), and most of the primordium pallii of Holmgren (1920). In the higher Teleostomi, as compared with Acipenser, this area is greatly enlarged, everted laterally and internally more complex. There is great diversity in different species, but in no case has the differentiation advanced far in the direction of true cortical structure as this is seen in higher vertebrates. It is obscurely divisible into three parts which are here termed dorso-medial, dorso-lateral, and lateral parts of the area dorsalis (figs. 23, 24). These parts differ in internal structure, and their limits are not clearly defined. In many species these parts are separated by more or less clearly defined ventricular sulci. Their synonomy is expressed approximately in the accompanying table, though the limits of the parts as defined by various authors are not exactly the same. Holmgren, for instance, includes in his «general pallium» also the area olfacto-somatica of my analysis (see beyond).

Herrick	Sheldon	Holmgren	Kappers
area olfactoria dorsalis		primordium pallii	pars pallialis
pars dorso-medialis	nucleus olfactorius dorsalis (primordium hippocampi)	lobus pyriformis	epistriatum
pars dorso-lateralis	nucleus olfactorius lateralis	general pallium	area olfactoria lateralis
pars lateralis	nucleus olfactorius lateralis (lobus pyriformis and nucleus taeniae)	primordium hippocampi	nucleus taeniae

All parts of the area olfactoria dorsalis receive fibers of the tractus olfactorius and all discharge fibers into the hypothalamus. The dorso-medial part receives fibers from the area olfactoria lateralis and discharges fibers into the area olfactoria medialis. Probably there are correlation fibers running in the reverse direction in both cases, though these have not been observed. The dorso-lateral part is in very intimate functional relation with the underlying area olfacto-somatica and these are by some authors regarded as a single region. The lateral part is the only subdivision of the area olfactoria dorsalis which sends fibers to the habenula. Ascending hypothalamic fibers of the tractus pallii terminate in the lateral and dorso-lateral parts, but do not seem to reach dorso-medial part.

3. *Area olfactoria lateralis.*—In Amia this is a relatively small region on the ventro-lateral aspect between the bulbus olfactorius and the com-

missura anterior. From the external sulcus formed by the eversion of the area dorsalis (fig. 23) it extends inward into contact with the area medialis below the area dorsalis. It is accompanied by the strong tractus olfactorius lateralis, from which it receives fibers derived from the bulbus olfactorius. This area appears not to have been recognized in the carp by Sheldon (his nucleus olfactorius lateralis is a part of the area olfactoria dorsalis of this description). In his figures 38 and 56 there is an unnamed

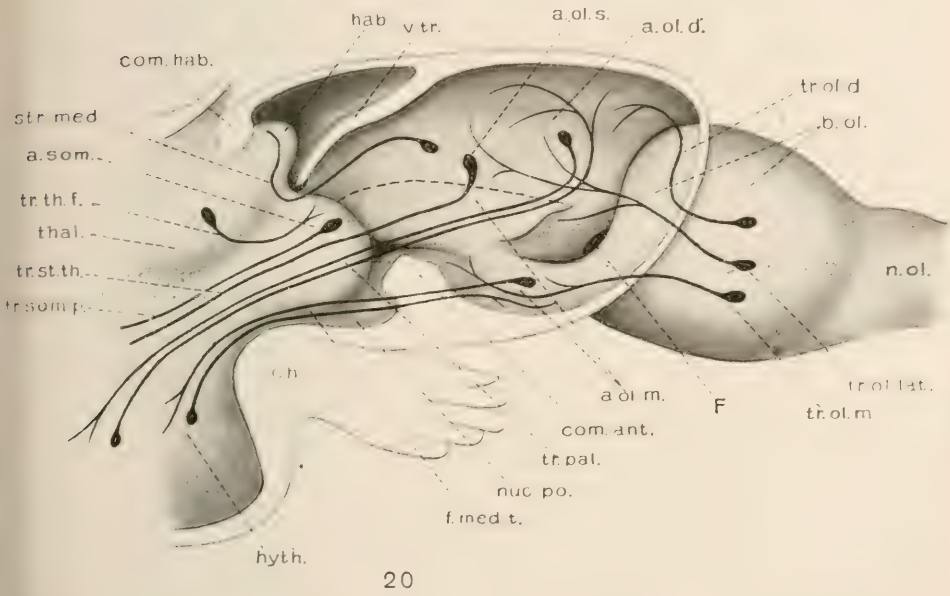
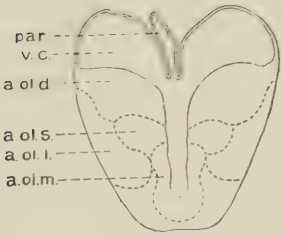


Fig. 20.—Diagrammatic median section of the brain of Amia calva. The outline is based on figure 1 of Johnston (1911 a). The courses of some of the longitudinal fiber tracts are indicated from the descriptions of Johnston and others. The positions of the area somatica and the area olfacto-somatica are indicated as projected upon the medial surface.

nucleus internal to the «nucleus taeniae» which corresponds probably with Johnston's nucleus olfactorius lateralis of Amia (fig. 24, *a. ol. l*).

4. *Area olfacto-somatica.*—The ventral limits of the area olfactoria dorsalis are clearly defined medially and laterally, but in the intermediate region there is a transitional territory between the lower border of this area and the area olfactoria lateralis whose structure and connections in teleosts (figs. 23, 24, *a. ol. s.*) show that it is comparable with the area olfacto-somatica of Acipenser (figs. 3, 4). It was termed palaeostriatum by Sheldon and is probably an undifferentiated olfacto-striatal primordium.

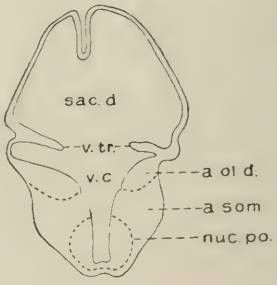
The functional connections of this area have been described by Sheldon. In the carp the central core of the telencephalic thickening contains large neurons of very characterictic form, though these are mingled with other types of cells and this area has no clearly defined boundaries. Fibers of the tractus olfactorius terminate within it, and this defines it as part of the area olfactoria and not a true corpus striatum. It receives short correlating fibers from the area olfactoria medialis and in Osmerus (Holmgren) also from the area lateralis. The most characteristic feature of this area is the tract of ascending «somatic sensory connections from the thalamus» (Sheldon), whose fibers end in synaptic union with the large neurons already mentioned. The axons of these neurons descend into the ventral part of the thalamus. These ascending and descending fibers are the forerunners of the true tractus strio-thalamicus, an important component of the lateral forebrain bundle of higher brains. This, then, is an olfacto-striatal correlation center of the same type as that which I have described (1921 a) in the lateral wall of the urodele cerebral hemisphere. (It should be mentioned that the presence in teleosts of these ascending fibers and also of those of the tractus pallii mentioned in a preceding paragraph is questioned by Holmgren.)



21

Fig. 21. — Diagrammatic transverse section through the telencephalon medium of Amia taken immediately in front of the commissura anterior, illustrating the arrangement of the subdivisions of the area olfactoria. From a specimen 25 mm. long.

5. *Area somatica.*—In Amia, as in Acipenser and Acanthias, this extends directly backward from the area olfactoria lateralis and area olfacto-somatica into continuity with the non-olfactory somatic region of the thalamus (figures 21, 22). It is of the same physiological type as the thalamus. The area somatica of Amia receives fibers from the optic and somesthetic region of the thalamus (tractus thalamo-corticalis of Johnston, 1911 a) and discharges into the ventral part of the thalamus by the so-



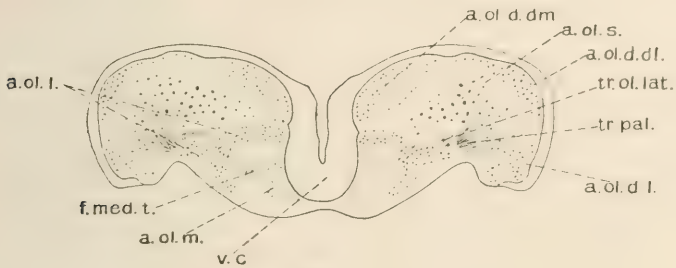
22

Fig. 22.—From the same specimen as the last taken immediately behind the commissura anterior. Figures 21 and 22 are modified from Johnston's figures.

matic projection tract (fig. 20). These two systems are important components of the lateral forebrain bundle of Amphibia.

This account of Amia is based on Johnston's descriptions. In the carp Sheldon (1912, p. 238) recognized the presence of this area but did not effect its analysis. It includes the nucleus entopeduncularis and perhaps some others. Holmgren's account also is very incomplete. The fiber tracts connected with the feebly developed area somatica of teleosts are not well known. Holmgren describes connections of this region which he regards as comparable with the somatic projection tract described by Johnston in ganoids.

Fiber tracts of Teleostomi.—The functional connections of the parts of the forebrain in the higher members of this group are in principle the



23

Fig. 23.—Diagrammatic transverse section through the telencephalon medium of adult Amia calva immediately in front of the commissura anterior. Based on Kappers and Johnston.

same as in the more generalized types already described, but these brains are far more highly specialized with corresponding complexity of structure and the greatest diversity of detail in the various species. By reason of the difference in nomenclature employed in the published descriptions and the fragmentary character of many of the observations it is very difficult to make successful comparisons of the different species and to determine the fundamental features which they have in common. The connections here enumerated probably exist in all of the Teleostomi. Only certain ones of the longitudinal conduction paths are mentioned. There is in addition a bewildering complexity of shorter connections, decussations and commissures.

The tractus olfactorius of Amia shows a tendency to divide into medial and lateral tracts and the same is true in teleosts generally; but the

composition of these tracts is exceedingly variable in different species and it is probable that they cannot be directly compared with the tracts so named in Amphibia. In Amia there is a tractus olfactorius dorsalis which enters the rostral end of the area olfactoria dorsalis (fig. 20), a tractus lateralis which enters the dorsal and lateral areas, and a tractus medialis which enters the medial and lateral areas. In the carp (Sheldon) the tractus olfactorius reaches all parts of the telencephalon (including the nucleus preopticus) except the area somatica (nucleus entopeduncula-

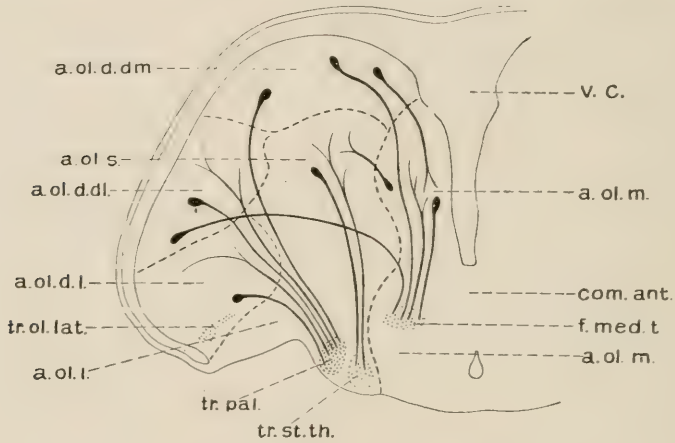


Fig. 24.—Diagrammatic transverse section through the telencephalon of the carp, Cyprinus carpio, at the level of the commissura anterior. Outline from Sheldon (1912, fig. 56).

ris). In Osmerus (Holmgren, 1920) the same relations prevail and tractus olfactorius fibers also reach the hypothalamus and habenula.

Fibers from the area olfactoria, nucleus preopticus, and area somatica enter the stria medullaris to terminate in the habenula.

There are numerous descending and ascending fibers connecting all parts of the area olfactoria with the hypothalamus. The details of their arrangement vary widely in different species of fishes and these tracts have received many different names (tractus olfacto-hypothalamicus, tractus strio-thalamicus, tractus pallii, etc.). In principle these fibers agree with the simpler patterns of Acipenser and Acanthias.

The area olfactoria medialis, nucleus preopticus and hypothalamus are connected by numerous tracts which in the aggregate compose the

medial forebrain bundle. In Cyprinus (Sheldon) and Osmerus (Holmgren) there are long descending and ascending fibers which span the entire distance, with which are associated numerous shorter tracts. From the area olfactoria medialis ascending fibers penetrate the bulbus olfactorius, and this is the case even in the carp where the bulbus is very far separated from the telencephalon medium by an elongated crus.

The fiber connections of the poorly developed area olfactoria lateralis of teleosts are imperfectly known. From the description of Holm-

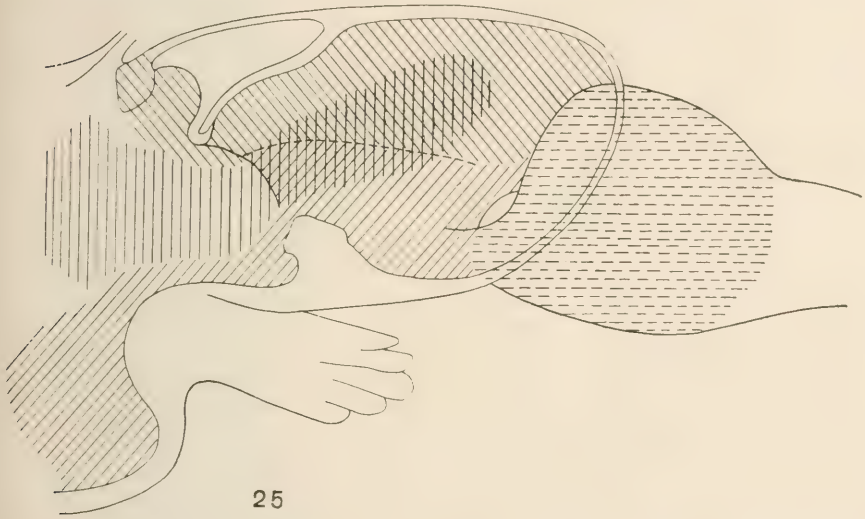


Fig. 25.—Amia calva. Schema of the centers of the telencephalon and diencephalon as seen in median section of the brain. Compare figures 6, 11 and 18. The bulbus olfactorius is marked with broken horizontal lines, the dorsal and ventral longitudinal zones with oblique lines, and the intermediate zone with vertical lines. The intermediate zone is indicated as far forward as the area olfacto-somatica, which is believed to have direct thalamic connections. Its most rostral member, the area olfactoria lateralis, is not indicated.

gren they are probably similar to those of the medial area. There are also ascending fibers from the lateral area to the medial part of the area olfactoria dorsalis and to the area olfacto-somatica.

In addition to the medial forebrain bundle already mentioned, there is a lateral forebrain bundle. These bundles in a general way are comparable with the corresponding fasciculi of Amphibia, but not exactly; for, not only does the composition of these bundles differ in different teleots, but both of them seem typically to have fibrous connections with all parts of the area olfactoria. All parts of the area dorsalis send des-

cending fibers into both bundles but ascending fibers seem to enter only the lateral and dorso-lateral parts. These come from the lateral bundle which therefore contains the tractus pallii of Johnston's descriptions.

The functional connections of the area olfacto-somatica and area somatica (so far as known) have been summarized in the description of these regions. The telencephalic somatic sensori-motor correlation systems (thalamic tracts) do not seem to be so well segregated away from the hypothalamic tracts in teleosts as in selachians, and the entire process of forebrain differentiation has apparently taken different directions in these two phyla.

Summary.—Amia and the Teleostei differ from the simpler pattern of forebrain morphology of Acipenser chiefly in the enlargement of the area olfactoria dorsalis, its lateral eversion, and more complex internal structure. This differentiation is not in the direction of true cerebral cortex like that of higher vertebrates, but it is on the lower plane of the simpler reflex apparatus. The specialized regions which are differentiated within the area olfactoria dorsalis of teleosts probably are not homologous with particular cortical areas of reptiles, though the area as a whole is clearly primordial archipallium. The relations between diencephalon and telencephalon are expressed schematically in figure 25.

Review of the fiber tracts.

The theme of this paper is the analysis of the fore-and-aft conduction systems of the brains of fishes and a consideration of the influence of these systems upon the history of the morphogenesis of the telencephalon. In all of these animals the olfactory system is the dominant physiological factor in the telencephalon. Primitively fibers of the tractus olfactorius arising in the olfactory bulb probably reached all parts of the telencephalon and extensive regions of the diencephalon. In some teleosts such fibers are said to pass directly without synapse to the epithalamus and hypothalamus (Holmgren), and I believe that a similar connection with the epithalamus prevails in cyclostomes and larval urodele Amphibia. In fishes generally the olfactory fibers of the second order which comprise the tractus olfactorius end for the most part in the telencephalon and the descending olfactory impulses are carried to the dien-

cephalon by olfacto-habenular and olfacto-hypothalamic tracts of the third order.

All parts of the telencephalon which receive fibers of the tractus olfactorius comprise the area olfactoria. In all groups of fishes which have been adequately described the entire telencephalon except the small area somatica (and in some species perhaps the nucleus preopticus) is reached by axons of mitral cells of the bulbus olfactorius, that is, it is area olfactoria. And between the non-olfactory area somatica and the area olfactoria there is a transitional region which is bridged by olfacto-somatic correlation fibers, so that the area somatica is not entirely free from olfactory influence. There are ascending and descending fibers connecting the area somatica with the adjacent somatic thalamus. But by far the most important ascending systems which enter the telencephalon come from the hypothalamus.

In the lowest vertebrates, where the telencephalon is broadly connected with the diencephalon, the fibers connecting these regions are diffusely arranged. In other cases, where the di-telencephalic boundary is marked by a deep cleft dorsally at the level of attachment of the velum transversum, the longitudinal tracts are crowded ventrally in the narrow caudal part of the telencephalon medium which was formerly called prethalamus. In this contracted space the habenular fibers accumulate along the dorsal border, where they form the stria medullaris. The other longitudinal fibers form dense fasciculi which in the aggregate are called the basal forebrain bundles.

The basal forebrain bundles in all cases tend to divide into a medial and a lateral series. The medial bundle always connects the area olfactoria medialis, nucleus preopticus, and hypothalamus, so that these ventromedial centers are closely knit together and can act concurrently. Other fiber tracts may be added to this primary system in various patterns depending on the topographic relations of the parts.

The lateral forebrain bundle always connects the topographically lateral parts of the telencephalon with the hypothalamus, ventral part of the thalamus, and pedunculus cerebri. To these systems there may be added in various fishes fibers from other parts of the telencephalon. The connections of the area olfacto-somatica are typically made through the lateral bundle. The connections between the area somatica and the thalamus in more generalized fishes run separately from other systems of

fibers, but in teleosts they join the lateral forebrain bundle, as they do in higher brains.

The composition of the basal forebrain bundles is so diverse in the various groups of fishes, depending on the configuration of the telencephalon, that no general statement can be framed which will apply to all of the cases; but there is a definite tendency toward the segregation of fibers related to the habenula in the stria medullaris, of fibers connected with the area olfactoria medialis and the (topographically) medial part of the area olfactoria dorsalis in the medial bundle, and of all other longitudinal tracts in the lateral bundle. This tendency reaches its consummation in the Amphibia, where the entire telencephalon except the nucleus preopticus is evaginated to form a hollow cerebral hemisphere. Here the medial forebrain bundle, or fasciculus medialis telencephali, is definitely related with the medial wall of the hemispheric vesicle (area olfactoria medialis including the septal complex, and primordium hippocampi) and the lateral bundle, or fasciculus lateralis telencephali, is similary related with the lateral wall (area olfactoria lateralis, lobus pyriformis, primordial striatum and amygdala). In still higher forms projection fibers of the general cortex are added to the lateral bundle.

In urodele Amphibia the lateral wall of the cerebral hemisphere is everywhere reached by fibers of the tractus olfactorius, except perhaps a small region at the caudal end of the ventro-lateral part. All (or nearly all) of this lateral wall, therefore, belongs in the area olfactoria. The hypothalamus is divided by a sharp sulcus hypothalamicus and by internal structure into two parts — pars ventralis and pars dorsalis. The thalamus proper is also divided into pars dorsalis and pars ventralis by a sulcus medialis thalami, the pars dorsalis being a somatic sensory correlation center (optic, acoustic, somesthetic) and the pars ventralis being a center of motor discharge into the pedunculus cerebri. For the details of these connections see my papers published in 1917 and 1921.

The medial wall of the urodele hemisphere is connected by ascending and descending fibers of the medial forebrain bundle with the nucleus preopticus and the pars ventralis hypothalami. The lateral wall is similarly connected through the ascending and descending fibers of the olfactory projection tract of Ramón y Cajal with the pars ventralis hypothalami. These fibers run in the lateral forebrain bundle. The olfactory projection tract is a modified derivative of the tractus pallii of fishes and

its telencephalic connections are the primordia of the lobus pyriformis and amygdala. The lateral forebrain bundle also contains ascending somatic sensory projection fibers (tractus thalamo-frontalis) from the pars dorsalis thalami which distribute widely throughout the lateral wall of the hemisphere and not to a definitely circumscribed area somatica as in some fishes. The ventro-lateral part of the hemisphere wall is an undifferentiated olfacto-striatal primordium from which there descends in the lateral forebrain bundle a strong tract of fibers distributed to the ventral part of the thalamus, dorsal part of the hypothalamus, and pedunculus cerebri. These fibers are comparable in a general way with those of fishes termed tractus strio-thalamicus in this paper.

If, now, with these amphibian connections in mind we review the ditelencephalic connections of fishes, the amphibian type is found to be foreshadowed, but with bewildering diversity of detail, in the various species. The stria medullaris complex and the medial forebrain bundle are always recognizable, but the elements of the lateral forebrain bundle are often dispersed or combined in different patterns. In no fishes which have been described does the composition of the lateral bundles conform closely to the amphibian type. The entire area olfactoria dorsalis is connected with the hypothalamus by the massive tractus pallii (Johnston), a lateral tract which is probably the precursor of the olfactory projection tract. The area olfactoria lateralis is connected by descending fibers with the hypothalamus; these probably are comparable with the tractus olfacto-hypothalamicus lateralis and tractus strio-thalamicus in the lateral forebrain bundles of Amphibia. The primordial striatum of fishes (area olfacto-somatica) is not completely differentiated away from the area olfactoria lateralis in teleosts. Apparently it approaches this condition most closely in elasmobranchs. In teleosts, as in urodeles, its neurons send their axons downward into both the ventral thalamus and the hypothalamus (tractus strio-thalamicus). Associated with these fibers in the carp, according to Sheldon, are ascending somatic sensory fibers from the thalamus comparable with the thalamo-frontal tracts of Amphibia. In all fishes there is behind the area olfacto-somatica and area olfactoria lateralis a differentiated area somatica (Johnston) which has its independent system of ascending and descending thalamic projection fibers and which, in turn, is connected in Acanthias with the area olfactoria lateralis by a correlation tract.

In summary, there are in fishes four chief systems of longitudinal conduction paths: (1) The stria medullaris system discharging into the habenula. (2) The medial forebrain bundle connecting the area olfactoria medialis, nucleus preopticus, and hypothalamus. In elasmobranchs it receives fibers from the medial (inverted) part of the area olfactoria dorsalis which Johnston compares with the columna fornicis of higher brains. In teleosts it receives fibers from all parts of the area olfactoria dorsalis (Holmgren). (3) The tractus pallii complex connecting the area olfactoria dorsalis and the hypothalamus and probably represented in higher brains by the olfactory projection tract. With this may be associated the descending fibers from the area olfactoria lateralis to the hypothalamus, or tractus olfacto-hypothalamicus lateralis. (4) Ascending and descending somatic projection fibers passing between the area somatica and the thalamus. Ascending fibers of this system (tractus thalamo-frontalis) may ascend farther forward into the area olfacto-somatica (which is differentiated within the area olfactoria lateralis) either directly (Acipenser, Johnston, teleosts, Sheldon) or after synapse in the area somatica (elasmobranchs, Johnston). Fibers of this system which descend from the area somatica are here termed, following Johnston, somatic projection tract. Those which descend from the area olfacto-somatica farther forward are termed tractus strio-thalamicus, though it should be borne in mind that this area is a mixed somatic and olfactory center and, accordingly, the tractus strio-thalamicus of fishes functions also as a tractus olfacto-thalamicus and hypothalamicus lateralis. In higher vertebrates the olfactory component of this complex becomes progressively less and the somatic component greater. This fourth system is the precursor of the thalamo-striatal, strio-thalamic and internal capsule systems of higher brains. The third and fourth of these systems are represented in the lateral forebrain bundle of Amphibia.

The subdivisions of the forebrain.

Whatever may have been the most primitive organization of the telencephalon, it is clear that in all living fishes this entire region and a very considerable portion of the diencephalon are dominated by the olfactory system. The primary non-olfactory centers lie farther back (spinalward).

and from them fibers have grown forward effecting functional correlation with the olfactory centers. In fishes the highest optic, acoustico-lateral and cutaneous correlation centers are in the roof of the midbrain. The thalamic centers of these somatic sensory systems are relatively small and do not assume great importance in any animals of lower rank than the Anura. The hypothalamic centers, however, are large and highly specialized in all of these lower forms. Diversity in the physiological characteristics of the ascending non-olfactory systems is the chief factor which has shaped the course of differentiation within the olfactory field.

The ascending visceral and gustatory fibers enter the hypothalamus, and to these are added important tecto-hypothalamic connections from the roof of the midbrain. Here converge olfactory, gustatory, visceral and somatic systems of considerable complexity, and this seems to be the most important center of correlation for these systems in the brains of fishes.

The epithalamus of lower vertebrates is known to be connected by correlation tracts with the roof of the midbrain and the dorsal part of the thalamus and primitively served as an important center of adjustment between these strictly somatic sensory centers and the olfactory centers, with perhaps important epiphyseal connections. In higher vertebrates the afferent non-olfactory fibers entering the habenula seem to become relatively less and the organ functions chiefly as a station in the efferent discharge pathway from the olfactory centers of the telencephalon, the olfacto-somatic correlation mechanisms having been transferred into telencephalic territory.

The thalamus proper, as we have seen, attains no very great development in any fishes. Much of its tissue is in early embryonic stages evaginated to form the retinas and the residue is a somatic sensori-motor correlation center, receiving fibers from the optic tracts and the roof of the midbrain and discharging fibers into the pedunculus cerebri. The details of its internal structure in fishes are imperfectly known. The limits between thalamus and epithalamus above and thalamus and hypothalamus below seem not very well defined and it is probable that in these forms the thalamus is not so clearly differentiated into pars dorsalis thalami (sensory) and pars ventralis thalami (motor) as is the case in the Amphibia. In some fishes numerous fibers from the area olfactoria seem to pass directly into the thalamus. In higher vertebrates, too, some

parts of the thalamus are under the influence of the olfactory system indirectly by way of correlation tracts connected with the hypothalamus and epithalamus.

The ventral zone. — The portions of the telencephalon which are directly contiguous with the three major divisions of the diencephalon are profoundly influenced thereby. Under the influence of ascending fibers from the hypothalamus the ventral part of the telencephalon medium is differentiated on each side of the median plane as nucleus preopticus and area olfactoria medialis. All parts of this ventro-medial zone are connected by fibers running fore-and-aft in the medial forebrain bundle. Its efferent fibers pass to both the hypothalamus and the epithalamus.

The intermediate zone.—At the caudal end of the telencephalon medium above the nucleus preopticus there is an intermediate zone which is directly continuous with the somatic sensory (optic and somesthetic) region of the thalamus. These parts are connected by ascending and descending somatic projection fibers which in the Amphibia are increased in number and condensed, thus forming important components of the lateral forenbrain bundle. The telencephalic part of this cell column is the area somatica. In fishes it does not receive any fibers of the tractus olfactorius; but in elasmobranchs, where its connections are best known, it is connected with the region immediately in front (area olfactoria lateralis) by an olfacto-somatic correlation tract.

The area olfactoria lateralis, area olfacto-somatica, area somatica, and somatic thalamic centers thus form a longitudinal cell-column whose distinctive physiological character is determined largely by the diencephalic connections. This intermediate zone, like the ventral zone, is dominated by the olfactory connections in front and by the diencephalic connections behind, with varying proportions of admixture of these two systems between. The discharge path is partly into the ventral thalamus and pedunculus cerebri (for somatic motor responses), and partly into the epithalamus and hypothalamus for responses in which the olfactory component of the complex predominates.

In Acipenser, in teleosts and in urodele Amphibia there is within the field of the area olfactoria lateralis a poorly differentiated area olfacto-somatica which is reached by somatic projection fibers from the thalamus and whose efferent neurons discharge chiefly into the ventral thalamus and pedunculus cerebri. This seems to imply an invasion of territory

originally purely olfactory in function by ascending somesthetic and optic systems from the thalamus for correlation. The descending projection neurons lie within this mixed olfacto-somatic area. In Acanthias no fibers reach the area olfactoria lateralis directly from the thalamus, but tissue of somatic type is developed far forward in telencephalic territory and this area is connected with the area olfactoria lateralis by an olfacto-somatic correlation tract. The neurons of efferent discharge lie near the boundary between the area olfactoria lateralis and the area somatica.

Johnston expresses the opinion (1911, p. 31) that the area somatica of fishes foreshadows the neopallium, or non-olfactory cerebral cortex, of mammals rather than the corpus striatum. In fact, nowhere does he recognize the existence of a primordium of the corpus striatum in fishes. In view of the fact that the striatum seems to be a lower and more generalized type of somatic sensori-motor correlation center than the cortex, this seems to be a curious omission.

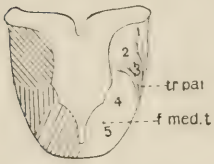
Taking all the comparative, embryological, and physiological evidence into account, it seems probable that the striatum complex is at least as old phylogenetically as the general cortex (if not older). That the corpus striatum arose in the Amphibia within the ventral sector of the area olfactoria lateralis is clear from the conditions which I have elsewhere described (1921 a). In Urodela there is a common olfacto-striatal primordium, but in Anura a true striatum and a true amygdala have emerged from this generalized primordium. These structures lie clearly in the subpallial part of the hemisphere and cannot be regarded as primordia of any true cerebral cortex. The cortical primordia lie farther dorsally.

The corpus striatum of Anura and higher vertebrates not only arose within the ventral portion of the area olfactoria lateralis of Urodela, but it retains its intimate relationship with the lateral olfactory system (through the amygdala and lobus pyriformis) in reptiles and mammals. It is to be expected that this relationship will be foreshadowed in fishes as well as in Urodela; and this is, in fact, the case, for the area olfacto-somatica is the common primordium of the strio-amygdaloid complex and perhaps of the lobus pyriformis as well.

The dorsal zone.—In cyclostomes the dorsal border of the telencephalon medium (area olfactoria dorsalis) is very intimately related with the epithalamus and the two regions seem to form a single massive column with but slight interruption at the line of attachment of the velum

transversum. This is probably the primitive arrangement. The strong tracts to the habenula from the area dorsalis and its derivatives in higher vertebrates are preserved throught the vertebrate phylum.

As already indicated, the development of olfacto-somatic correlation centers in the intermediate zone seems to have tended to emancipate both the habenula and the telencephalic part of the dorsal zone from direct somatic sensory influence. The ascending and descending connection between the area olfactoria dorsalis and the hypothalamus through the tractus pallii is evidently very primitive, for it is already well developed in cyclostomes, and this plays a dominant *rôle* in the differentiation of the area olfactoria dorsalis of fishes, as Johnston has shown.



26

Fig. 26.—Diagrammatic transverse section through the brain of a very young ganoid fish, immediately in front of the commissura anterior, illustrating the arrangement of parts of the telencephalon medium and the positions of the medial forebrain bundle and tractus pallii. 1, 2, and 3 lie in the area olfactoria dorsalis; 4 lies in the area olfactoria lateralis and area olfacto-somatica, 5 lies in the area olfactoria medialis.

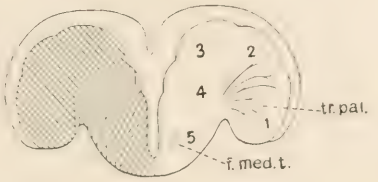
This dorsal area has been called primordium hippocampi by Jonhston and primordium pallii by Holmgren. It is evident that the hippocampus is related to it. According to Holmgren it gives rise to the lobus pyriformis and the general cortex also.

Eversion and inversion in the brains of fishes.—The problems of the morphologic relationships of the parts of the area dorsalis in various groups of fishes and of the representation of these in the evaginated cerebral hemispheres of Dipnoi and Amphibia offer great difficulties.

The history of the embryological development and the internal structure show that in Amia and in teleosts generally the process of eversion has been frequently misunderstood. In Polypterus (Waldschmidt, 1887, Holmgren, 1922) the thin dorsal part of the wall of the telencephalon medium apparently has been simply folded laterally as a whole, and it was assumed by Mrs. Gage (1893) and by several others subsequently that the same principle has been followed in Teleostomi. This view may be presented diagrammatically by figures 26 and 27 which represent transverse sections immediately in front of the commissura anterior with the parts designated by the same conventional marking as in figure 25.

Figure 26 is from a very young ganoid fish. Figure 27 represents

the adult Amia or teleost. The arrangement of the numbers 1, 2 and 3 in the two diagrams indicates that, according to this view, the dorsal border or taenia, 1, has been mechanically bent laterally resulting in an eversion of the area olfactoria dorsalis without change in the morphological relationships of its parts. As developed by Holmgren, this theory regards region 1 as primordial hippocampus, region 2 as primordial general cortex, and region 3 as primordial pyriform lobe. Johnston (1911 a, 1912 a) adopts a similar view of the case, but the mammalian homologies of the parts are differently conceived.



27

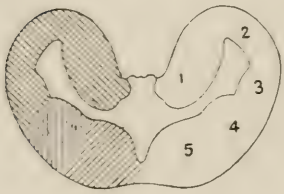
Fig. 27.—Similar section through the brain of adult Amia or teleost, to illustrate the theory that this form was derived from that shown in figure 26 by simple lateral bending or eversion of the dorsal part of the wall. The numbers, on this view, would represent corresponding areas.

On this view the amphibian cerebral hemisphere has been derived from the form shown in figure 26 by an inversion of the dorsal borders of the lateral walls followed by an evagination of the middle part of the wall. In accordance with the plan of subdivision of the telencephalon adopted in this paper, this would result in the form of cerebral hemisphere shown in figure 28 and the parts bearing corresponding numbers in figures 26, 27, and 28 would be homologous. It should be added that the schemata of teleostean and amphibian brains given by both Johnston and Holmgren to illustrate this principle of eversion and inversion differ from those here presented because they have different ideas of the mammalian homologies of the parts of the forebrain of fishes, but they agree in their views of the morphogenetic principles involved.

This view of the case has the merit of simplicity and is very attractive, but in my opinion it is too simple to fit the facts. In the teleost (fig. 27) the area, 1, which borders the taenia is regarded by Holmgren as primordial hippocampus and the dorsal area, 3, as primordial pyriform lobe. Neither the development nor the internal structure of these brains supports this view, but on the contrary they speak decisively against it.

In the development of the everted form proliferation of neuroblasts occurs (as always in lower brains) on the ventricular side, and in most Teleostei the greatest proliferation is in the region of the area olfactoria dor-

salis. This leads to a heaping up of tissue which projects into the ventricle and a rolling of the dorsal border (taenia) lateralward and finally ventralward (figs. 26, 27). This eversion is a secondary movement which takes place late in development after the ventral part of the lateral wall has been strengthened by the presence of the massive basal forebrain bundles. The more plastic dorsal tissue flows over the more stable base with consequent shifting of the relations of the mobile parts to the more stable basal parts. Evagination of the dipnoan and amphibian type, by a lateral buckling or out-pouching of the entire wall, is here impossible. The latter movement can occur only in a uniformly thin wall or in early developmental stages before the ventral part of the wall has been strengthened by massive fiber tracts.



28

Fig. 28.—Transverse section through the cerebral hemispheres of adult Amblystoma tigrinum at the level of the foramen inter ventriculare, with conventional markings for comparison with figures 26 and 27, to illustrate the theory that the primordial hippocampus of Amphibia has been derived from the area olfactoria dorsalis by inversion of the dorsal lip. This view is regarded by the author as not supported by the facts.

In teleosts the primordium hippocampi of Holmgren (fig. 27, 1) has the one point of resemblance to the hippocampus of higher brains, that it borders the attachment of the membranous roof (taenia). But the taenia has shifted to an atypical position, and in internal structure and conections this lateral part of the area olfactoria dorsalis (figs. 23, 24, *a. ol. d. l.)* much more closely resembles lobus pyriformis than hippocampus. In reality it is not directly homologous witheither of these parts, for its specific internal structure has been developed in response to functional connections determined by its topographic relations, and these are unique.

A consideration of the relations of the tractus pallii leads to similar conclusions. In all fishes the tractus pallii enters the area olfactoria dorsalis at the lateral border and distributes throughout this region. This connection between the hypothalamus and the dorsal area is the feature upon which Johnston lays most stress in determining the homology of the latter area with the hippocampus of higher forms. But the hypothalamic connection of the hippocampus is by a medial, not a lateral tract, namely the fornix. The mammalian equivalent of the tractus pallii (which is the olfactory projection tract of Cajal) does not connect with the

hippocampus at all, but with the lobus pyriformis and underlying amygdala.

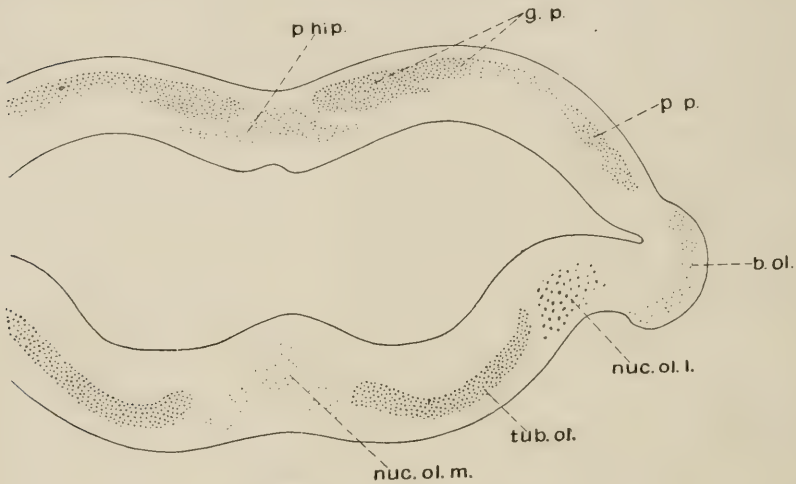
All parts of the teleostean area olfactoria dorsalis are connected with the hypothalamus. Most of these fibers take the lateral course of the primitive tractus pallii, but some are dispersed throughout the entire thickness of the wall. The more medial fibers pass down through the medial forebrain bundle (fig. 24), but, as Johnston has pointed out, these are not to be identified with the mammalian columna fornicis, nor is the dorso-medial tissue with which they connect a specific primordium hippocampi. This dorso-medial region (figs. 23, 24, *a. ol. d. m.*) has a distinctive histological structure which is probably determined largely by its functional relations with the medial olfactory area. The same is true of the amphibian primordium hippocampi, but the two structures are not morphologically exactly equivalent. The medial part of the area olfactoria dorsalis of Acanthias also has a medial hypothalamic connection termed fornix by Johnston. These fibers pass down in front of the foramen—not behind it, as in teleosts—and probably form a true columna fornicis.

Again, the peculiar structure of the dorso-lateral tissue of Amia and teleosts (figs. 23, 24, *a. ol. d. dl.*) is probably determined by its functional relations with the underlying area olfacto-somatica. If, as Sheldon maintained, the area olfacto-somatica receives somatic sensory fibers from the thalamus, then the area superficial to it probably also participates in the olfacto-somatic reactions, for all agree that these regions are histologically intimately related. This is a movement in the direction of the differentiation of the general cortex and would seem to afford strong support to Holmgren's view that this sector is in reality primordial general cortex. This may be true, but I incline to doubt the propriety of attempting to localize the various subdivisions of reptilian or mammalian cerebral cortex at all in the brains of these fishes. What we have in teleosts particularly are local functionally determined differentiations which are probably of late phylogenetic origin (cenogenetic, not palingenetic).

Our conclusion is that the embryological development does not support Mrs. Gage's theory of the mechanics of eversion in the telencephalon of teleosts and that the functional connections of the parts of the everted area olfactoria dorsalis of the adult speak decisively against the views of cortical homologies of the various parts of this area which have been based upon her theory. The area as a whole has given rise to

hippocampal cortex; it may, therefore, be called primordium hippocampi. This is in agreement with Johnston's main thesis, though we cannot accept all of the arguments which he brings in support of it.

Cortical primordia in fishes.—Nothing structurally resembling the cerebral cortex of the Amniota has been described in the brains of any adult fishes except the Dipnoi (Lepidosiren, Elliot Smith, 1908; Protop-



29

Fig. 29.—Acanthias 5 cm. long. Transverse section through the forebrain at the level of the olfactory bulb, illustrating Holmgren's observations on the histogenesis of the walls of the telencephalon. In the area olfactoria dorsalis there are three regions of cellular proliferation which he designates hippocampal pallium *(p. hip.)*, general pallium *(g. p.)*. and pyriform pallium *(p. p.)*. Redrawn from Holmgren (1922, fig. 15).

terus, Holmgren, 1922), though numerous authors have given to different regions names implying cortical homologies—archipallium, palaeopallium, primordium hippocampi, etc.

Sterzi (1912, pp. 1210-1217) gives a brief general description of the histogenesis of the walls of the lateral lobes of Acanthias and describes the formation of areas of superficial gray matter which he calls palaeopallium.

Very recently Holmgren (1922) [1] has reexamined the development of

[1] A brief summary of this paper has been published by Gertie Söderberg, *Acta Zoologica*, Bd. 3, 1922, p. 75.

Acanthias and described in detail with photographic illustrations the distribution of these superficial cellular laminae which he regards as true cortical primordia. He draws a clear distinction between basal and pallial or cortical regions, and defines the pallium as the dorsal part of the telencephalon separated from subpallial parts by a cell-free zona limitans. In Acanthias embryos from 4 to 15 cm. in length he finds three areas of superficial gray matter in the pallial region, which he terms hippocampal pallium, general pallium, and pyriform pallium (fig. 29). These areas become less distinct in the adult brain; but corresponding regions are identified in most other types of fishes and he is of the opinion that they are the primordia of the cortical areas bearing the same names in reptiles and mammals. In teleosts the region termed in this paper pars lateralis of the area olfactoria dorsalis (figs. 23, 24) is regarded as primordial hippocampal cortex, the pars dorso-lateralis as primordial general cortex, and the pars dorso-medialis as primordial pyriform cortex.

The pallial areas of these embryos of Acanthias all lie within the area olfactoria dorsalis. That this region contains the primordium from which the hippocampus of higher brains is developed I think there can be no doubt. But the further interpretation of the embryonic «cortical» subdivisions within this area cannot safely be made on the basis of cellular pattern in embryonic stages alone; it must wait upon fuller knowledge of the fate of these subdivisions in the adult and their functional connections. In this review, therefore, a conservative course has been follwed. In all fishes the dorsal area is undoubtedly an olfactory nucleus, and it is here so designated.

In the present state of our knowledge it is better to regard the area olfactoria dorsalis of all groups of fishes which are considered in this contribution as a unit, without attempting to recognize within it primordia of definite cortical areas of higher brains. In the more highly specialized fishes its shape varies in different species depending on the space requirements of this and adjacent parts; and the internal structure shows local differentiations whose patterns vary with the nature and topographic relations of the functional connections with other parts. This implies some plastic rearrangement of the material concomitant with changes in the functional connections, rather than a rigid mosaic of morphological pattern.

Comparison with Amphibia.

In the comparison of the telencephalon of fishes with that of Amphibia some landmarks can be recognized with great clearness, but other points are more puzzling. From the descriptions of Elliot Smith (1908) and Holmgren (1922) it is very probable that the Dipnoi present the clearest evidence of the mode of transition from the unevaginated telencephalon medium of primitive type to the evaginated cerebral hemispheres of amphibian type (cf. Herrick, 1921). But until more is known of the functional connections and embryology of these dipnoan brains it is not profitable to discuss the aplication to this group of animals of the functional factors here under consideration. The larvae of urodele Amphibia become functional at a very early stage and it is hoped that studies now in process on the sequence of maturation of their fiber tracts in correlation with the morphogenesis of the he mispheres and the development of reflex patterns will shed further light upon these problems.

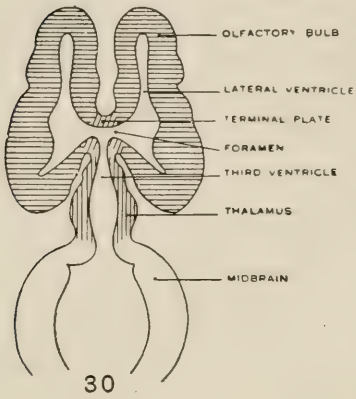


Fig. 30.—Diagrammatic longitudinal section of the forebrain of an amphibian, for comparison with figures 1, 7, 12 and 19. The larger part of the telencephalon has been evaginated to join the olfactory bulbs in the formation of the hollow cerebral hemispheres, whose walls are nowhere greatly thickened.

In the adults of lower Amphibia most of the telencephalon is fully evaginated into the cerebral hemispheres, but there is always a residue left in the telencephalon medium (fig. 30). This residue includes the nucleus preopticus and in some cases variable proportions of the imperfectly differentiated area olfacto-somatica (amygdalo-striate complex). The entire hemisphere is reached by fibers of the tractus olfactorius, except perhaps the posterior ends of the amygdalo-striate complex and of the primordium hippocampi. The subdivision of the hemisphere of Amblystoma and some of the non-olfactory functional connections are shown diagrammatically in figures 31 and 32. In these figures on the left are the conventional markings indicating areas corresponding to those of the fishes described in the preceding pages.

The evaginated hemisphere of Urodela is obscurely divided into four quadrants or sectors. These are much more clearly defined in Anura. The ventro-medial quadrant is the area olfactoria medialis (septum complex); it is dominated by the medial forebrain bundle. The ventro-lateral quadrant contains the ventral part of the area olfactoria lateralis and the area olfacto-somatica. It is dominated by the lateral forebrain bundle. These ventral parts are clearly subpallial, though fibers from their basal forebrain bundles reach across the zonae limitantes into the overlying dorsal quadrants. The dorso-medial quadrant is the primordium hippocampi and is clearly related with the area olfactoria dorsalis of fishes. The dorso-lateral quadrant is the primordial lobus pyriformis and is apparently derived from the dorsal part of the area olfactoria lateralis of fishes.

The functional connections of the area olfactoria medialis, nucleus preopticus, and hypothalamus are essentially as in fishes, as are also their topographic relations except for the evagination forward of the area olfactoria medialis to form the septum. This is the ventral zone as defined in fishes.

The dorso-medial quadrant of the amphibian hemisphere is the most highly specialized portion and is clearly the primordium of the hippocampal cortex. On this point there is general agreement. It is evidently a derivative of the area olfactoria dorsalis of primitive forms. Its physiological character, however, is profoundly modified, as compared with the dorsal area of any of the fishes which we have been considering. It receives relatively few fibers from the tractus olfactorius and (so far as known) has no connection with the hypothalamus by the lateral olfactory pathway of tractus pallii type. The hypothalamic connection is a *medial* efferent projection tracts, the columna fornicis. There is a connection with the habenula through the stria medullaris. Its most extensive connections are with other parts of the hemisphere by association fibers—with the septum and the lobus pyriformis. The primordium hippocampi clearly belongs in the dorsal zone as defined above in fishes.

The lateral wall of the amphibian hemisphere presents a number of difficult problems. In Anura it is clearly separated into dorsal and ventral quadrants, but in larvae of these forms and in the lower Urodela the limits between these parts fade away, and it is in these more generalized forms that we must seek the answers to our questions. Here the lateral

and dorsal areas are not distinct at the rostral and caudal ends of the hemisphere. Between these undifferentiated regions tissue which is clearly primordium hippocampi is differentiated in the dorso-medial wall, but the dorso-lateral convexity of the hemisphere shows no clear boundary between pallial and subpallial parts. The whole lateral wall receives fibers of the tractus olfactorius. The ventro-lateral wall contains the massive lateral forebrain bundle, whose connections determine its functional interpretation.

The ventro-lateral wall is the direct forward extension of the pars ventralis thalami, with which it is broadly connected by the lateral forebrain bundle. It receives ascending somatic projection fibers from the pars dorsalis thalami (tractus thalamo-frontalis) and discharges strio-thalamic fibers into the ventral thalamus. These connections identify it with the area somatica of fishes; but the homology is incomplete, for this same region is connected with the hypothalamus by the olfactory projection tract of Cajal, which is the amphibian equivalent of the tractus pallii, and it also receives fibers of the tractus olfactorius. In short, the ventro-lateral quadrant of the hemisphere is an olfacto-somatic correlation center with hypothalamic connections. It corresponds topographically with the intermediate zone of the telencephalon as defined in fishes, but its functional composition is different. Rostrally it contains the ventral part of the area olfactoria lateralis and caudally the area somatica, but these are nowhere completely separated. It has also taken up a considerable part of the hypothalamic connection represented in the tractus pallii of fishes.

The dorso-lateral convexity of the hemisphere includes dorsally a portion of the area olfactoria dorsalis which has not assumed the differentiation characteristic of the primordium hippocampi on the medial wall, and laterally this passes over with no sensible boundary into the area olfactoria lateralis. This dorso-lateral region receives the very strong tractus olfactorius dorso-lateralis, terminals of the olfactory projection tract, and of the ascending projection fibers from the dorsal thalamus (tractus thalamo-frontalis).

This is the condition in the lower Urodela. In the higher Urodela like Amblystoma (figs. 31, 32) a sharp ventricular sulcus *(s. a. d.)* has appeared at the dorsal angle of the hemisphere separating the medial primordium hippocampi from the dorso-lateral quadrant of the hemisphere. But there is no well defined boundary between the latter quadrant

and the ventro-lateral quadrant, for these are in very intimate functional association. In Anura these two quadrants are sharply separated by limiting sulci and a cell-free zona limitans. The dorso-lateral quadrant is primordial lobus pyriformis; the ventro-lateral quadrant is the amygdalo-striate complex.

The dorso-lateral quadrant appears to occupy an ambiguous position. If derived from the ventral part of the area olfactoria dorsalis of generalized fishes, it has taken over the greater part of the secondary olfactory

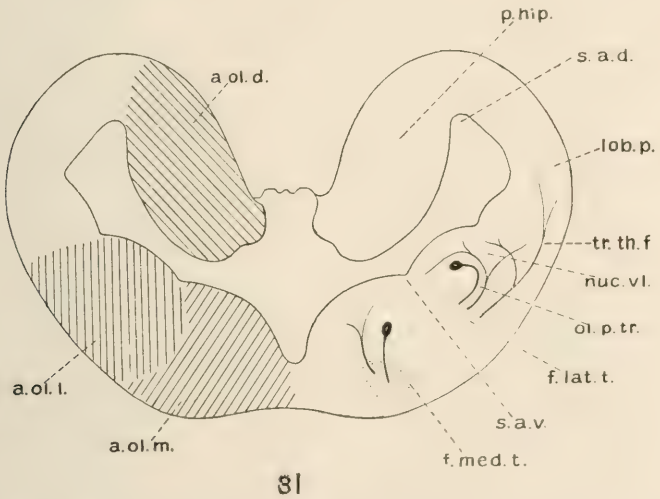


Fig. 31.—Transverse section through the cerebral hemispheres of adult Amblystoma tigrinum at the level of the foramen interventriculare. The conventional markings on the left side illustrate the author's view of the subdivisions of the area olfactoria in comparison with fishes.

connections and all of the tractus pallii conections of the area dorsalis and to these it has added terminals of somatic projection fibers ascending from the thalamus which in fishes do not reach the area dorsalis at all. If derived from the area olfactoria lateralis of fishes (for which strong evidence can be adduced) it has usurped the tractus pallii connections of the area dorsalis. Upon either of these hypotheses this detachment of the olfactory projection tract from the primordium hippocampi may have been an important factor in giving to the hippocampus its higher physiolgical rank as an associational mechanism in the hierarchy of cortical centers. For, in the mammals, as Ramón y Cajal has shown, there are very extensive mechanisms of cortical correlation in the lobus pyri-

formis which discharge their highly elaborated nervous impulses into the hippocampus.

There is no area in the amphibian hemisphere which can be regarded as primordial general cortex, or neopallium. The physiological connections which would operate in the differentiation of such an area are present in the lateral wall, but they have not emerged in definite morphological patterns.

Our interpretation of these facts is that the Amphibia were derived from an extinct ganoidean ancestor in which the dorsal and lateral olfac-

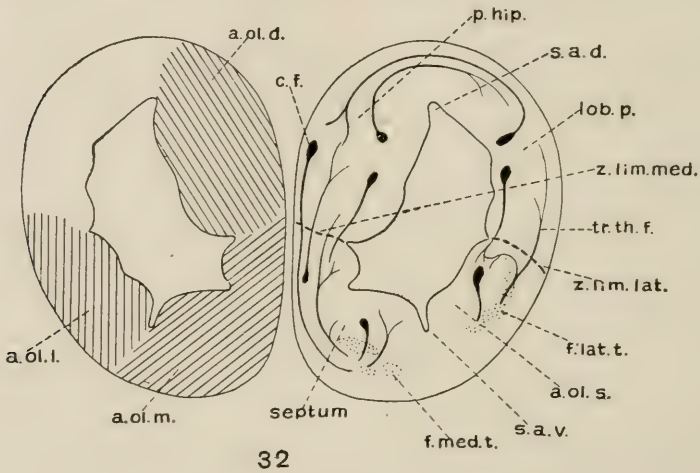


Fig. 32.—Section similar to the last taken inmediately in front of the foramen interventriculare.

tory areas were not so clearly separated as they are in the living fishes which have been considered in this contribution. The dorsal portion of the common area olfactoria dorso-lateralis which, in the course of the evagination of the hemisphere, comes to lie in its medial wall was differentiated as primordium hippocampi. Its ventral portion becomes the lateral wall of the hemisphere, throughout which are made all of the connections of the lateral forebrain bundle. These connections include those of the olfactory projection tract (tractus pallii) and the ascending and descending somatic projection fibers connected with the thalamus. This is the urodele condition. Only in Anura are dorso-lateral and ventro-lateral quadrants clearly separated, thus defining lobus pyriformis above and strio-amygdaloid complex below.

The amphibian primordium hippocampi belongs in the dorsal zone and the strio-amygdaloid complex in the intermediate zone, as these terms are used in our schemata of longitudinal differentiation in fishes. The pyriform lobe is a structure which is not represented as such in the groups of fishes considered in this paper, for it has been differentiated within the Amphibia from a primordium which in Urodela combines certain features of the area olfactoria dorsalis (notably the tractus pallii), the area olfactoria lateralis, and the area somatica—a combination of characteristics nowhere shown in the fish types here under consideration.

The lobus pyriformis of reptiles and mammals retains the mixed or ambiguous character which it exhibits in the Amphibia. Ramón y Cajal's very thorough analysis of this region in the mouse shows that its rostral end is nothing other than nucleus olfactorius lateralis. Farther back it has assumed a definite cortical structure with very complex functional connections without losing its character as a secondary olfactory nucleus. The mammalian connections with the hippocampus, amygdala, and hypothalamus are all foreshadowed in Amphibia.

The mechanism of evagination of the amphibian cerebral hemisphere is still to be determined. In the examination of a considerable number of models of the brains of larval Amblystoma from the early neural tube stage to the metamorphosis I fail to find any evidence for an inversion of the dorsal borders of the telencephalon medium (primordium hippocampi) comparable with that of Acanthias. On the other hand, the process seems to be a true evagination from the start. The picture, however, is complicated by the precocious development of the large bulbus olfactorius which in the early stages of the evagination fills almost the entire lateral wall of the telencephalon medium with a massive thickening which retards evagination everywhere except at the (morphological) dorso-caudal angle, the future posterior pole of the hemisphere. This thinner region of the initial evagination includes the whole of the future dorsal wall of the hemisphere, that is, the pars pallialis.

In Amblystoma the precocious thickening of the region of the future bulbus olfactorius retards the evagination of that part of the wall and the thinner pallial parts take the lead in this process, but the histological differentiation of the evaginated parts comes distinctly later than that of the subpallial parts. The history of the development of the functional connections of these parts is now under investigation.

Conclusion.

A review of the morphological and functional relations of telencephalon and diencephalon in several types of fishes and a comparison of these with the Amphibia leads to the conclusion that the diverse forms of forebrain in these animals have been largely determined by the space requirements of the centers of correlation between the olfactory apparatus in front and various non-olfactory systems located in lower levels of the nervous axis. In all of these forms the telencephalon is dominated by the olfactory system. The primary receptive olfactory center in all cases is evaginated to form a hollow olfactory bulb which is the primordial cerebral hemisphere.

The secondary olfactory center, or area olfactoria, is a region where synaptic junctions occur between the descending olfactory tracts, various non-olfactory systems ascending from the diencephalon, and commissural and other correlation neurons intrinsic to the telencephalon. The fibers which descend from this area form various olfacto-diencephalic and olfacto-mesencephalic tracts which discharge directly or indirectly into the lower motor centers. The physiological characteristics of these descending nervous impulses are generally resultants of the interaction of the olfactory and non-olfactory components of the area olfactoria.

In generalized forms like Acipenser the relatively small area olfactoria is merely a thickening of the lateral wall of the neural tube between the lamina terminalis and bulbus olfactorius in front and the di-telencephalic boundary behind. This is the telencephalon medium, or primitive end-brain, which is wholly occupied by the area olfactoria except for a small non-olfactory *area somatica* adjacent to the thalamus.

Within the area olfactoria local differentiations occur under the influence of physiologically diverse systems of fibers which grow forward into it from centers of different functional patterns of the diencephalon. These diencephalic centers are grouped in three regions, viz., (1) epithalamus, (2) hypothalamus, (3) thalamus, of which the first and second are dominated by the olfactory system and the third by various non-olfactory exteroceptive or somatic sensori-motor systems.

The evidence indicates that the parts of the telencephalon medium adjacent to these three diencephalic regions have been profoundly in-

fluenced thereby. Ascending and descending fibers which cross the di-telencephalic boundary are so arranged as to integrate the di-telencephalic centers in three longitudinal columns or zones which converge toward the bulbus olfactorius. These three zones are purely olfactory in front; posteriorly they are invaded by various non-olfactory systems ascending from the diencephalon. Local differentiation within the telencephalon medium occured in response to the diverse physiological characteristics of these ascending systems, and also in correlation with the development of systems of correlation neurons intrinsic to the telencephalon itself.

The hypothalamus is the most important diencephalic correlation center of fishes. The ventral part of the telencephalon medium is adjacent to it and intimately connected with it by the medial forebrain bundle. These physiologically related regions form the ventral zone: area olfactoria medialis, nucleus preopticus, hypothalamus.

The thalamus is devoted to exteroceptive or somatic sensori-motor correlation—optic, somesthetic, acoustico-lateral systems. The adjacent part of the telencephalon medium (area somatica) is of like physiological character. The intermediate zone includes the area olfactoria lateralis, area olfacto-somatica, area somatica, and thalamus, purely olfactory in front and purely somatic behind. These parts are connected by ascending and descending longitudinal fiber tracts which are the precursors of the thalamic projection fibers of higher forms. Within this zone is an olfacto-striatal primordium, from which the amygdalo-striate complex has been differentiated.

The epithalamus was probably primitively an olfacto-tectal and olfacto-thalamic correlation center. The adjacent part of the telencephalon is the area olfactoria dorsalis or primordium hippocampi and these two regions form the dorsal zone. Early in phylogeny the somatic sensory components of this zone were largely taken over by the intermediate zone. The area olfactoria dorsalis of fishes, accordingly, is mainly devoted to olfacto-hypothalamic correlation, but of different physiologic type from that of the ventral zone. It is connected with other parts of the telencephalon by extensive systems of correlation fibers and is clearly the most highly specialized part of the telencephalon.

The preceding summary relates to the more generalized ganoid fishes. In more specialized forms (teleosts and elasmobranchs) the same physio-

logical factors are operative but with various special modifications, and the morphological pattern varies accordingly. In some cases (cyclostomes, elasmobranchs) a portion of the area olfactoria has joined the bulbus olfactorius in the evaginated cerebral hemisphere; in some cases (elasmobranchs) extensive parts of the area olfactoria are massed close to the crus olfactorius, greatly thickened and inverted to fuse with the corresponding parts of the opposite side; in other cases (teleosts) the enlargement of the telencephalon medium is accomplished by lateral eversion of the dorsal part. None of these patterns lead up directly to the amphibian type of forebrain. Further study of the polypterid fishes and Dipnoi will probably reveal the fundamental features of the morphogenesis of the amphibian type, but at present we lack the knowledge necessary for such an inquiry. An examination of amphibian brains and an incomplete study of their morphogenesis suggest that this form of forebrain was developed from a type not represented in existing Cyclostomi, Teleostomi or Elasmobranchii.

The extinct ganoidean ancestor of the Amphibia probably possessed a telencephalon whose thin and relatively undifferentiated walls were widely evaginated in fashion similar to that of recent Dipnoi. The dorso-lateral convexity of this cerebral hemisphere was an undifferentiated dorso-lateral olfactory area, whose lateral part received the tractus pallii from the hypothalamus and the somatic projection fibers from the thalamus and later was further specialized into amygdalo-striate complex ventrally and lobus pyriformis dorsally. The dorso-medial wall of this primitive hemisphere was primordium hippocampi. Prior to the ganoidean stage this primordium lost its primitive somatic sensory components (if such were present) and developed, during the ganoidean phase, extensive correlation tracts and complex mechanisms of association and at the same time the direct olfactory connection was reduced. The process of evagination of the hemisphere separated the medial primordium hippocampi from the area of distribution of the tractus pallii and thalamic projection fibers and brought it into contact with the septum. This topographic rearrangement left the primordium hippocampi in relative physiological isolation from the olfactory bulb in front and from the diencephalon behind and gave a new impulse to the differentiation of correlation tracts with the adjacent dorso-lateral and ventro-medial sectors of the wall of the hemisphere. These topographic and physiologic rela-

tionships prepared the way for the differentiation within this area of true hippocampal cortex in higher forms.

The essential functional factor in this process of cortical differentiation is the progressive elimination of direct fibrous connections with lower and simpler reflex centers and the elaboration of associational connections of the primordium hippocampi with a variety of other complex correlation centers of the hemispheres, none of which is concerned exclusively with any single sensory system. A special medial efferent tract from the primordium hippocampi, the columna fornicis, was developed early in this history. This tract also appears in selachians, in which the topographic relations of the primordium hippocampi resemble more closely the amphibian than in any other fishes except the Dipnoi.

In the lateral wall of the hemisphere the development of true cerebral cortex within the lobus pyriformis occurs in reptiles under conditions somewhat similar to those in the medial wall, but this cortex remains of lower type for it is in all cases under more direct olfactory influence. The general cortex and neopallium emerged in the dorso-lateral wall under the influence of the non-olfactory components of the lateral forebrain bundle.

Studies now in process upon the early development of the forebrain of Amblystoma in connection with the growth of the fiber tracts and the development of reflex patterns indicate that the same functional factors which are revealed by morphological study of various lower brains are operative in the ontogeny of the amphibian brain and play a major *rôle* in its morphogenesis.

The physiological factors which are considered in this paper are evidently adaptations to diverse modes of life which have been developed by natural selection or otherwise relatively late in phylogenetic history, that is, they are cenogenetic rather than palingenetic characters. Primitive metamerism, the longitudinal zones of His, and similar very ancient characters were probably defined much earlier in the evolutionary history, and these adaptive characters were then superposed upon the more ancient patterns. This analysis, therefore, sheds no light upon the problems of primitive metamerism, etc., and it is not inconsistent with any hypothesis whatsoever relating to such questions.

The remarks made in the preceding paragraph apply also the conclusions to which I was led in an examination of the morphology of

amphibian and reptilian brains published in 1910 [1]. The relations between diencephalic and telencephalic centers there explained and the hypotheses based upon them are clearly of the same adaptive and cenogenetic nature as those here under consideration. The conclusions reached in 1910 now require some revision as to the details, but in the broad lines they are supported by this inquiry into the morphogenetic factors operative in more primitive types of brains.

Addendum.

Some comments on papers dealing with the amphibian brain which have recently come to hand may be added at the time of revision of these proofs (July 15, 1922). Gertie Söderberg [2] has contributed an excellent account (which was greatly needed) of the histogenesis of the cerebral hemispheres. Her morphological interpretation follows that of Holmgren, which is supported by a detailed description of the development of the cellular areas in Rana and Triton. Even with these additional data, the evidence for the recognition of a topographically distinct area of general pallium in Amphibia does not seem to me conclusive.

The primordial pyriform lobe of my description (figs. 31, 32) is divided into two parts, a ventral nucleus olfactorius lateralis and a dorsal pyriform pallium. The first is defined as lying within the area of distribution of the tractus olfactorius lateralis, the second as lying dorsally of this area. This interpretation presents two serious difficulties: 1) The pyriform lobe in lower mammals (where the term was first applied) does lie within the area of distribution of the tractus olfactorius lateralis, as Ramón Cajal's detailed description demonstrates. Its cortex is directly continuous rostrally with the subpallial nucleus olfactorius lateralis, not dorsally of it. 2) In both Urodela and Anura fibers of the tractus olfacto-

[1] This conception does not imply, as several critics have supposed, that the telencephalic centers have been «derived from» the functional columns of the diencephalon by migration of cells across the telencephalic boundary or otherwise. On the contrary, the telencephalic zones have been differentiated *in situ* under the functional influence of the fiber tracts relating them with the diencepalon.

[2] «Contributions to the forebrain morphology in amphibians.» *Acta Zoologica*, Bd. 3, 1922, pp. 65-121.

rius lateralis distribute freely throughout the whole extent of the dorso-lateral sector of the hemisphere, including the pyriform pallium of Söderberg.

In Amphibia the entire dorso-lateral sector of the hemisphere is part of the nucleus olfactorius lateralis. In mammals the caudal end of the corresponding region is greatly enlarged by the differentiation within it of pyriform cortex. This region, therefore, cuts across the pallial border with no clearly defined boundary between its pallial and subpallial parts. It is transitional in structure and function throughout its phylogenetic history and it furnishes a striking illustration of the fact that the brain is not a rigid mosaic of morphological units which were laid down in the primordial vertebrate and thereafter preserved inviolate.

Söderberg takes exception to my statement (1921, p. 443) that the evagination of the urodele hemisphere begins at the (morphologically) extreme caudal end of the telencephalon dorsally, adjacent to the velum transversum. However «incredible» this may appear to her, it is nevertheless true. I have a considerable series of wax models of larval Amblystoma brains, including several at earlier stages than the youngest stage of Triton which she considers, and the initial evagination is clearly at the site of the future posterior pole of the hemisphere. This lateral movement attains considerable dimensions before any other part of the telencephalon is notably evaginated and it involves the entire pallial area. Three early stages in this process of evagination are figured by Burr [1]. On account of the strong head flexure at this age, the site of the initial evagination is at the anatomical dorso-rostral border of the telencephalon (cf. Söderberg's figure 23 of an older stage of Triton); but that this border is the future posterior pole of the hemisphere is evident from study of its subsequent history.

Kuhlenbeck [2] in a series of papers has developed a very original scheme of forebrain morphology which is carried through the vertebrate

[1] Burr, H. S. 1922. The early development of the cerebral hemispheres in Amblystoma. *Jour. Comp. Neur.*, vol. 34, pp. 277-301.

[2] Kuhlenbeck, H. 1921. «Zur Morphologie des Urodelenvorderhirns.» *Jen. Zeits. f. Nat.*, Bd. 57, pp. 463-490.

1921. «Zur Histologie des Anurenpalliums.» *Anat. Anz.*, Bd. 54, pp. 280-285.

1921. «Die Regionen des Anurenvorderhirns.» *Anat. Anz.*, Bd. 54, pp. 304-316.

1922. «Über den Ursprung der Grosshirnrinde.» *Anat. Anz.*, Bd. 55, pp. 337-365.

series from cyclostomes to man. The three pallial regions which he defines in Amphibia are: (1) area medialis pallii, which is the primordium hippocampi of other authors; (2) area dorsalis pallii, a region apparently comprising Söderberg's general pallium and pyriform pallium; (3) area lateralis pallii, a region which occupies approximately the position of the nucleus olfactorius lateralis of Söderberg. Areas (2) and (3) comprise approximately my pyriform lobe (fig. 32).

The first and second of these regions are termed archipallium and are identified respectively with the mammalian fascia dentata and cornu Ammonis. The third is the precursor of the neopallium. The pyriform lobe is not recognized in Amphibia but appears in reptiles ventrally of the area lateralis pallii in the posterior pole. This scheme is based chiefly on topographic relations with total neglect or misapprehension of the fibrous connections of the parts and a failure to grasp essential fundamental morphologic relations in lower brains.

March 18, 1922.

Literature

Catois, E. H. 1901. «Recherches sur l'histologie et l'anatomie microscopique de l'encéphale chez les poissons.» *Bull. Sc. de la France et Belg.*, tome 36, pp. 1-166.

Gage, Susanna Phelps. 1893. «The brain of Diemyctylus viridescens from larval to adult life and comparisons with the brain of Amia and Petromyzon.» *The Wilder Quarter-Century Book*, Ithaca, N. Y., pp. 259-313.

Goldstein, Kurt. 1905. «Untersuchungen über das Vorderhirn und Zwischenhirn einiger Knochenfische.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 66, pp. 135-219.

Herrick, C., Judson. 1910. «The morphology of the forebrain in Amphibia and Reptilia.» *Jour. Comp. Néur.*, vol. 20, pp. 413-547.

— 1917. «The internal structure of the midbrain and thalamus of Necturus.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 28, pp. 215-348.

— 1921. «A sketch of the origin of the cerebral hemispheres.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 32, pp. 429-454.

— 1921 a. «The connections of the vomeronasal nerve, accessory olfactory bulb and amygdala in Amphibia.» *Jour. Comp. Neur.*, vol, 33, pp. 213-280.

— and Obenchain, Jeannette, B. 1913. «Notes on the anatomy of a cyclostome brain: Ichthyomyzon concolor.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 23, pp. 635-675.

Holmgren, Nils. 1920. «Zur Anatomie und Histologie des Vorder und Zwischenhirns der Knochenfische.» *Acta Zool.*, vol. 1, pp. 137-315.

— 1922. «Points of view concerning forebrain morphology in lower vertebrates.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 34. (In press.)

Van der Horst, C. J. 1917. «The forebrain of Synbranchidae.» *Proc. kon. Akad. Wetensch.* Amsterdam, vol. 20, pp. 217-228.

Johnston, J. B. 1898. «The olfactory lobes, forebrain, and habenular tracts of Acipenser.» *Biol. Bul.*, vol. 1, pp. 221-241.

— 1901. «The brain of Acipenser.» *Zool. Jahrb., Abt. f. Anat.*, Bd. 15, pp. 1-204.

— 1902. «The brain of Petromyzon.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 12, pp. 1-86.

— 1906. *The nervous system of vertebrates.* Philadelphia.

— 1911. «The telencephalon of selachians.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 21, pp. 1-113.

— 1911. a. «The telencephalon of ganoids and teleosts.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 21, pp. 489-581.

— 1912. «The telencephalon of cyclostomes.« *Jour. Comp. Neur.*, vol. 22, pp. 341-404.

— 1912 a. «On the teleostean forebrain.» *Anat. Rec.*, vol. 6, pp. 423-438.

— 1913. «The morphology of the septum, hippocampus, and pallial commissures in reptiles and mammals.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 23, pp. 371-478.

Kappers, C. U., Ariëns. 1906. «The structure of the teleostean and selachian brain.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 16, pp. 1-109.

— 1907. «Untersuchungen über das Gehirn der Ganoiden Amia calva und Lepidosteus osseus.» *Abh. Senckenberg. Naturf. Gesell.*, Bd. 30, pp. 447-500.

— 1921. *Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen.* II. *Abschnitt.* Haarlem.

Ramón y Cajal, S. 1909-1911. *Histologie du Système Nerveux.* Paris.

Sheldon, R. E. 1912. «The olfactory tracts and centers in teleosts.» *Jour. Comp. Neur.*, vol. 22, pp. 177-339.

Smith, G. Elliot. 1908. «The cerebral cortex in Lepidosiren, with comparative notes on the interpretation of certain features of the forebrain in other vertebrates.» *Anat. Anz.*, Bd. 33, pp. 513-540.

Sterzi, G. 1912. *Il sistema nervoso centrale.* Padova. vol. 2, Lib. 1, Parte 2.

Tretjakoff, D. 1909. «Das Nervensystem von Ammocoetes.» II. «Gehirn.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 74.

Waldschmidt, J. 1887. «Beitrag zur Anatomie des Zentralnervensystems und des Geruchsorganes von Polypterus bichir.» *Anat. Anz.*, Bd. 2, pp. 308-322.

Reference letters for all figures.

a. ol. d., area olfactoria dorsalis.

a. ol. d. dl., area olfactoria dorsalis, pars dorso-lateralis.

a. ol. d. dm., area olfactoria dorsalis, pars dorso-medialis.

a. ol. d. l., area olfactoria dorsalis, pars lateralis.

a. ol. l., area olfactoria lateralis.

a. ol. m., area olfactoria medialis.

a. ol. s., area olfacto-somatica.

a. som., area somatica of telencephalon.

b. ol., bulbus olfactorius.

cb., cerebellum.

c. f., columna fornicis.

c. gen. lat., corpus geniculatum laterale.

ch., chiasma opticum.

com. ant., commissura anterior.
com. d., commissura olfactoria dorsalis.
com. hab., commissura habenularum.
com. pi., commissura postinfundibularis.
com. po., commissura postoptica.
com. post., commissura posterior.
com. pri., commissura preinfundibularis.
com. som., commissura somatica.
cr. ol., crus olfactorius.
c. s., corpus striatum.
ep., epiphysis.
F., foramen interventriculare.
fim., fimbria.
f. lat. t., fasciculus lateralis telencephali.
f. med. t., fasciculus medialis telencephali.
gl. ol., glomeruli olfactorii.
g. p., general pallium.
hab., habenula.
hyp., hypophysis.
hyth., hypothalamus.
lob. p., lobus piriformis.
l. ol., lobus olfactorius.
l. sh., lobus subhabenularis.
l. shp., lobus subhippocampalis.
l. t., lamina terminalis.
n. ol., nervus olfactorius.
n. op., nervus opticus.
nuc. ol. l., nucleus olfactorius lateralis.
nuc. ol. m., nucleus olfactorius medialis.
nuc. po., nucleus preopticus.
nuc. posto., nucleus postopticus.
nuc. v. l., nucleus ventro-lateralis hemisphaerii.
ol. p. tr., olfactory projection tract.
par., paraphysis.
p. hip., primordium hippocampi.
p. p., pyriform pallium.
prim. hip., primordium hippocampi
r. mam., recessus mamillaris.
r. n., recessus neuroporicus
r. o., recessus postopticus.
r. pin., recessus pinealis.
r. po., recessus preopticus.
sac. d., saccus dorsalis.
sac. v., saccus vasculosus.
s. a. d., sulcus of angulus dorsalis.
s. a. v., sulcus of angulus ventralis.
sep., septum.
s. l., sulcus limitans.
s. m., sulcus medius thalami.
s. shp., sulcus subhippocampalis.
str. med., stria medullaris.
tang. n., tangential neuron.
t. f., taenia fornicis.
thal., thalamus.
tr. cor., correlation tract.
tr. ol., tractus olfactorius.
tr. ol. d., tractus olfactorius dorsalis.
tr. ol. lat., tractus olfactorius lateralis.
tr. ol. m., tractus olfactorius medialis.
tr. ol. som., olfactory-somatic correlation tract.
tr. op., tractus opticus.
tr. pal., tractus pallii.
tr. som. p., somatic projection tract.
tr. st. th., tractus strio-thalamicus.
tr. th. f., tractus thalamo-frontalis.
tub. ol., tuberculum olfactorium.
tub. p., tuberculum posterius.
v. c., ventriculus commune.
v. l., ventriculus lateralis.
v. tr., velum transversum.
z. lim. lat., zona limitans lateralis.
z. lim. med., zona limitans medialis.

Resumen.

Las diversas formas del cerebro anterior en los vertebrados inferiores, en común con otros rasgos morfológicos, tiene un triple origen: influencias palingenéticas hereditarias muy antiguas, tales como el metamerismo primitivo; evidentes estructuras adaptadas, que son hereditarias, pero de origen relativamente reciente (cenogenético), tal como el aparato neuromotor de tipos reflejos específicos; los efectos inmediatos de la función activa sobre el progreso del desarrollo individual. En este trabajo, los cerebros anteriores de ejemplares escogidos de peces y anfibios han sido revisados en lo que se relaciona al segundo y tercero de estos factores (los cuales no pueden ser fácilmente distinguidos, excepto por el método experimental). Superpuesto sobre el metamerismo primitivo, columnas longitudinales de His y parecidas formaciones palingenéticas, ha habido en el transcurso de la historia filogenética varias series de adaptaciones funcionales a los modos de vida de los diferentes grupos vertebrados. En los vertebrados inferiores, el extremo rostral del tubo neural está dominado por el sistema olfatorio, y casi todo el telencéfalo está ocupado por centros olfatorios primarios y secundarios. La diferenciación del telencéfalo ha progresado bajo la influencia de varios sistemas funcionales de fibras no olfatorias, que ascienden del diencéfalo para entrar en correlación con el sistema olfatorio. La diversidad de estos sistemas ascendentes ha conducido a la diferenciación en el telencéfalo de áreas especiales, funcionalmente definidas, sobre todo en peces, núcleos olfatorios dorsales, leterales y medios.

Las diferencias en la organización de estos núcleos depende primeramente de los caracteres fisiológicos de las fibras de correlación, que ascienden de las partes contiguas del diencéfalo.

De este modo se desarrollan en el cerebro anterior de los peces tres columnas longitudinales o zonas, todas ellas convergiendo en el bulbo olfatorio por delante, y cada una de ellas está situada adyacente por el extremo posterior a una parte funcionalmente distinta del diencéfalo. Estas son: columna dorsal, *nucleus olfatorius dorsalis* (*primordium hippocampi*), *epithalamus*, columna media, *nucleus olfatorius lateralis*, área olfatosomá-

tica, área somática, *thalamus*, columna vertebral, *nucleus olfatorius medialis (o ventralis, septal nuclei), nucleus preopticus, hipothalamus.*

En la mayor parte de los peces, estos centros de correlación telencefálica, que (a excepción del área somática) se diferencian dentro del área olfatoria, están situados principal o completamente en el telencéfalo medio; pero como la ulterior evaginación de los hemisferios cerebrales en Dipnoi y en Amphibia se reorganiza de modo que la columna media o vertebral se convierte en los núcleos basales del septum, la columna media se transforma en los núcleos basales del complexo strio-amygdalino y del lóbulo piriforme (en parte), y la columna dorsal viene a ser la *pars pallialis* del hemisferio.

LAS DIFERENCIACIONES NEURONALES EN EL EMBRIÓN DE POLLO, DURANTE LOS CUATRO PRIMEROS DÍAS DE LA INCUBACIÓN

POR

J. FRANCISCO TELLO

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MADRID

Numerosos trabajos de Cajal, al mismo tiempo que comprobaban las fundamentales observaciones de His mediante su modificación de la triple impregnación al método de Golgi, abrían una nueva era en el estudio de la textura de los centros nerviosos, por la aplicación de métodos selectivos al estudio de las fases de desarrollo en que las estructuras se encuentran notablemente simplificadas. En la actualidad, además del método del cromato de plata, podemos asociar a la embriología los métodos neurofibrilares, y preferentemente el del nitrato de plata de nuestro maestro, apropiadísimo para esta clase de trabajos por sus intensas y selectivas impregnaciones en masa.

A pesar de estos recursos y los excelentes estudios realizados ya por buen número de sabios, forzoso es confesar que no están perfectamente de acuerdo todas las observaciones sobre el momento y la sucesión en que aparecen los distintos grupos neuronales en los primeros tiempos del desarrollo, datos de gran trascendencia en la comprensión de la formación del sistema nervioso. Nosotros pensamos estudiar con este objeto representantes de los diferentes tipos de animales, y hemos comenzado, por ser el más fácil de procurar, por el pollo, que ya habíamos utilizado en anteriores investigaciones sobre la formación de los nervios y terminaciones motoras.

La primera dificultad en esta indagación nace del criterio que deba preferirse para determinar el momento evolutivo de cada embrión estudiado. La mayor parte de los investigadores se atienen a los días de incubación, conducta acertadísima cuando se trabaja con embriones de tres

días en adelante, a fin de analizar la evolución de las neuronas de un modo genérico, pues aun en épocas relativamente avanzadas es posible obtener todas las fases evolutivas con sólo dirigir la observación a los grupos de formación tardía, o para explorar la organogenia; pero durante los tres días primeros este criterio es completamente erróneo. Aun empleando huevos recién puestos o frescos y la clueca o una incubadora perfectamente regulada, pueden existir diferencias de horas en la evolución de los huevos incubados simultáneamente, dependientes del período de latencia y del desigual calentamiento, y ya se sabe la importancia que tiene una hora de diferencia en estos primeros tiempos; si no son frescos, el período de latencia sufre todavía mayores oscilaciones. Nuestras observaciones nos han hecho abandonar, de acuerdo con Lillie [1], el criterio del tiempo de incubación para la caracterización de la antigüedad de los embriones, debiendo desecharse también las mediciones por las dificultades técnicas que, su pequeñez y la aparición de las flexuras, crean. Creemos que el procedimiento más preciso es la cuenta de las somitas formadas; mas como en las series transversales resulta muy difícil determinar con exactitud su número, apelaremos a la descripción del estado de desarrollo en que se encuentran determinados órganos, ojos, oídos, etcétera, comparándolos con las distintas fases del cuadro de Lillie para los embriones de 24 a 72 horas; desde este momento la evolución se hace relativamente más lenta, siendo bastante apropiado el tiempo de incubación para determinar la edad de los embriones.

Técnica.—Para el teñido de las neuronas hemos empleado el método del nitrato de plata de Cajal, fijando previamente en piridina al 50 por 100, según hacía Held. Como nuestro objeto era seguir la diferenciación neuronal por el desarrollo del armazón neurofibrilar, sólo tendremos en cuenta los embriones impregnados de esta manera, aunque hemos realizado al mismo tiempo excelentes coloraciones, en masa, con la hematoxilina. Creemos que la formación del aparato neurofibrilar constituye una de las señales más claras y precoces de la diferenciación neuronal, sin que por esto prejuzguemos la función que le está encomendada.

Las impregnaciones obtenidas han sido perfectas y muy constantes a partir del tercer día de incubación; en embriones de menos de 72 horas, la reacción va perdiendo constancia, aunque con frecuencia se consigan

[1] F. R. Lillie: *The development of the chick.* New York, 1919.

magníficos teñidos; por debajo de 50 horas, los buenos teñidos son raros. Esta es la razón de que, a pesar de nuestra insistencia, no tengamos embriones de todas las fases precisas para completar el estudio; pero creemos que, a pesar de esto, las series que poseemos permiten, ya, exponer algunos hechos de interés.

Esta inconstancia en los primeros momentos es debida, a nuestro parecer, a dos causas: a la presencia de alguna substancia que se opone al depósito de la plata coloide, puesto que la reacción aparece pálida, no sólo en las neurofibrillas, sino en todos los puntos del embrión, y a la escasa apetencia con que las tenues neurofibrillas atraen la plata.

En la exposición de nuestras observaciones comenzaremos por la descripción de los caracteres que nos sirven para marcar su fecha de desarrollo, y para no alargar inútilmente este trabajo, prescindiremos de la descripción de los embriones que se encuentran en fases próximas a las que tomamos como tipo, limitándonos a los cuatro primeros días del desarrollo.

Embrión de 40 a 42 horas.

Fué retirado de la gallina a las cuarenta y ocho horas de incubación. Seccionado transversalmente, salvo en la flexura cefálica, donde aparece a lo largo y en posiciones intermedias. En toda la serie ha habido una ligera inclinación lateral, de manera que siempre se encuentra alguna diferencia de nivel entre las mitades derechas e izquierdas de los cortes.

Examinando detenidamente la serie, hallamos bien señalado el primer arco branquial y se indican la segunda hendidura branquial y la segunda bolsa visceral. La vesícula ocular está francamente pediculada, con su cavidad comunicando ampliamente con la vesícula cerebral anterior, sin el menor indicio de invaginación; su superficie externa convexa está en contacto con la placoda del cristalino (fig. 1.ª). El otocisto se muestra como una profunda depresión que toca al tubo neural al nivel de los neurómeros cuarto y quinto del mielencéfalo, ampliamente abierta en la superficie (fig. 2.ª). El número de somitas no se puede contar con exactitud, pero debe de estar alrededor de 17. Por todos estos datos y basándonos en el cuadro de Lillie, creemos que este embrión corresponde a una incubación de 40 a 42 horas. No se observa en él nada monstruoso.

Es el embrión más joven de todos los que muestran alguna diferenciación neurofibriliar con el método de Cajal.

Ya está marcada la flexura cefálica, verificándose la flexión inmediatamente por delante de la terminación de la notocorda, en un punto correspondiente a la parte más posterior del prosencéfalo, que formará poco después la base prominente del diencéfalo, o sea el tubérculo posterior; pues bien: en los cortes transversales de esta región, en la lámina basal, muy cerca del surco limitante con la lámina alar de His, aparecen varios neuroblastos claramente diferenciados. Su emplazamiento corresponde al espacio circunscrito por el rectángulo *A* de la figura 3.ª, y que hemos reproducido a gran aumento en la figura 4.ª, a fin de que se vean bien las células.

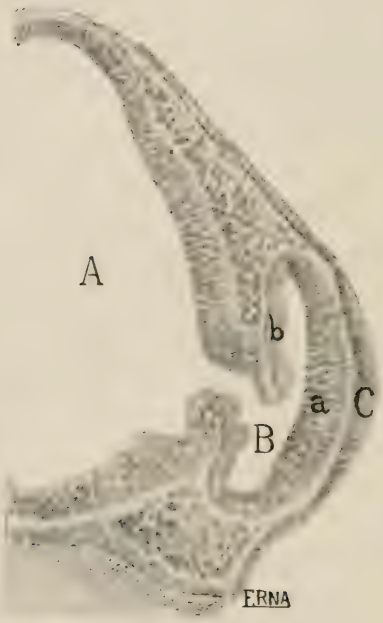


Fig. 1.ª—Embrión de pollo de 40 horas. Vesícula ocular: *A*, prosencéfalo; *B*, vesícula ocular; *a*, pared externa o nerviosa; *b*, pared epitelial; *C*, placoda del cristalino.

Este grupo diencefálico contiene ya como dos o tres docenas de neuroblastos en dos o tres cortes consecutivos, piriformes, con una sola expansión, a veces corta, contenida por completo en el corte, otras, más larga y que aparece seccionada. El armazón neurofibrilar no atrae la plata tan intensamente como en las fases posteriores, resultando las neurofibrillas de color pardo. En torno del cuerpo celular se ven algunas neurofibrillas finísimas que convergen hacia el arranque del axón, constituído por una sola fibra engrosada en su terminación para formar una maza alargada.

El neuroblasto *A* se encuentra por completo en el corte, por su favorable orientación, a pesar de la longitud del axón; el *B* y *C*, bastante más cortos, también son vistos en toda su extensión; en los demás es preciso examinar varios cortes para ver la totalidad del axón. Los axones convergen hacia la concavidad del pliegue *D*, donde encontramos las mazas terminales de varios; otros más largos, *E*, contornean el pliegue en sentido descen-

dente, formando una vía longitudinal, que hemos podido seguir a lo largo de la corta base mesencefálica hasta el comienzo del cerebro posterior.

La figura 5.ª reproduce un corte inferior, inmediato al rombencéfalo, en el sitio en que aparecerá después el núcleo de origen del motor ocular común, donde se ven los axones agrupados con dirección longitudinal y francamente descendentes; algunos muestran sus masas terminales en este punto, otros continúan todavía más abajo, hasta los primeros neurómeros.

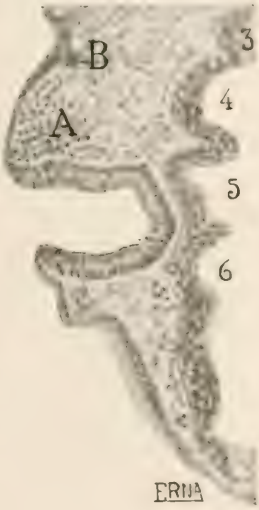


Fig. 2.ª—Embrión de 40 horas. Otocisto: 2, 3, 4, 5 y 6, neurómeros del mielencéfalo. *A*, aglomeración de células de la cresta neural que señala el futuro ganglio acústico-facial; *B*, parte posterior de la primera hendidura branquial en formación, donde aparecerá la placoda epibranquial del facial sensitivo.

La situación de los neuroblastos y el fascículo inicial que forman nos indican que estamos en presencia de la iniciación del fascículo longitudinal posterior y uno de sus núcleos de origen, siendo, por el momento, imposible determinar si los neuroblastos que ahora aparecen corresponden al núcleo de la comisura posterior, al de Darkschewitsch o al intersticial de Cajal, aunque si tenemos en cuenta la formación simultánea de neuroblastos funiculares en la parte anterolateral del bulbo y de la médula, nos inclinamos a creer que se trata del intersticial.

Fuera de este núcleo, sólo se ven escasos neuroblastos en la parte superficial anteroexterna de los neurómeros rombencefálicos hasta el comienzo de la médula, prolongándose en ésta durante las seis u ocho primeras somitas.

La figura 6.ª muestra la sección oblicua del neurómero quinto y permite ver tangencialmente a cada lado varios neuroblastos piriformes en diferenciación neurofibrilar y axones en que es difícil precisar si son ascendentes o descendentes, aunque parecen ser de ambas clases. Sólo se encuentra en la médula algún axón que cruce la línea media, como iniciación de la comisura anterior.

No se ve todavía ninguna radicular motriz; es más, no se señalan por ningún carácter los núcleos motores del mesencéfalo, rombencéfalo y médula. Tampoco se percibe el menor indicio neurofibrilar en las masas de elementos que, procedentes de la cresta neural, dibujan ya los futuros ganglios.

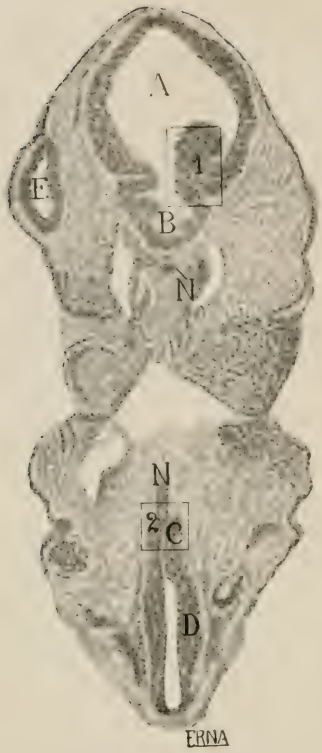


Fig. 3.ª—Embrión de 40 horas: *A*, diencéfalo; *B*, telencéfalo; *C*, neurómero 6.º del mielencéfalo; *D*, médula; *E*, vesícula ocular; *N*, notocorda; 1, rectángulo que circunscribe el trozo diencefálico, reproducido a mayor aumento en la figura 4.ª; 2, rectángulo correspondiente al trozo reproducido en la figura 6.ª

En resumen: en el embrión descrito sólo se encuentra la iniciación del núcleo más frontal del fascículo longitudinal posterior, y este fascículo, esbozado nada más en el mesencéfalo y comienzo del metencéfalo, varios neuroblastos laterales o de la formación reticular del bulbo y neuroblastos laterales o funiculares del cordón anterior.

Es de advertir que todas estas neuronas, que demuestran una evidente relación por la simultaneidad de su génesis, las encontramos ya en la fase de neuroblastos monopolares, y no sería difícil hallar una diferenciación neurofibrilar de estos elementos en la fase bipolar descrita por Cajal, todavía más primitiva. Todas ellas constituyen el esbozo de la columna tegmental longitudinal que, según señala Edinger [1], desde el diencéfalo a la médula nutriría de fibras del fascículo longitudinal dorsal.

His[2] señaló la presencia del fascículo longitudinal posterior o medio en el embrión humano Br. 3 de 4 semanas, y dice que, a excepción de las raíces nerviosas, es el primer fascículo que se muestra claramente circunscrito en el cerebro; aunque se refiere a una fase relativamente tardía con relación a la aparición del fascículo longitudinal posterior su proverbial perspicacia le hizo comprender, por la perfecta limitación que mostraban los haces, lo prematuro de su formación. Mesdag [3], según se deduce del trabajo de Bok, pues nos ha sido imposible leer el trabajo de dicho autor, por estar publicado en holandés,

[1] Edinger: *Nervöse Zentralorgane.* Leipzig, 1908.

[2] W. His: *Die Entwicklung der menschlichen Gehirns während der ersten Monate.* Leipzig, 1904.

[3] T. M. Mesdag: *Bijdrage tot de ontwikkelings geschiedenis van de structur der hersenen bij het Kipembryo*, Groningen, 1909.

idioma que desgraciadamente desconocemos, parece haber llegado más lejos que His en sus deducciones al afirmar que es el más antiguo manojo de fibras del rombencéfalo, aunque el embrión más joven de los que ha estudiado, a juzgar por las figuras, es de tres días y medio. Bok [1] opina de la

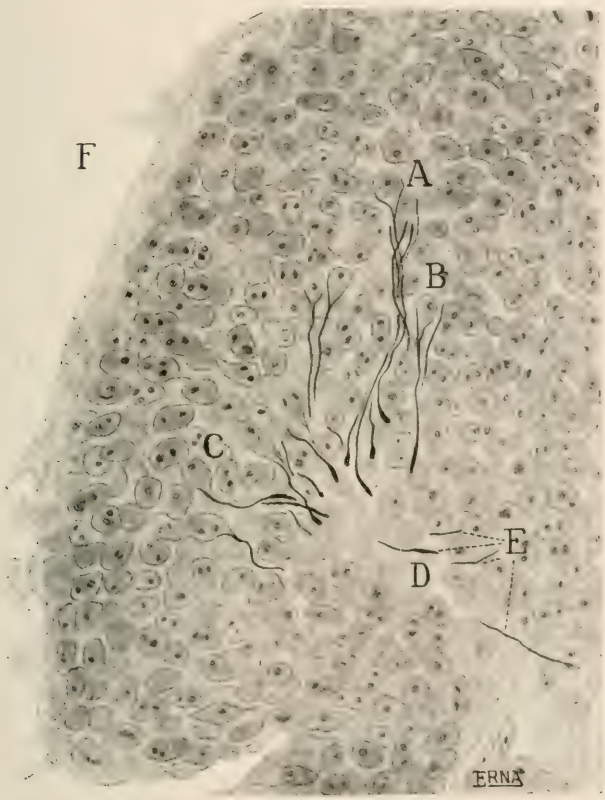


Fig. 4.ª—Embrión de 40 horas. Pliegue diencefálico: *A*, *B* y *C*, neuroblastos; *D*, concavidad del pliegue diencefálico; *E*, axones descendentes que constituyen la iniciación del fascículo longitudinal posterior; *F*, cavidad del diencéfalo.

misma manera, y le encuentra ya en el embrión de pollo de 55 horas, el más joven de todos los estudiados hasta el nivel del facial. Según se deduce de nuestras observaciones, comienza a formarse a las 40 horas de la incubación, o poco antes, y constituye la primera vía nerviosa del embrión de pollo.

[1] S. T. Bok: «Die Entwicklung der Hirnerven und ihrer Zentralen Bahnen. Die Stimulogene Fibrillation.» *Folia Neurobiologica*. Bd. IX, 1915.

Embrión de 46 a 48 horas.

Fué quitado de la incubación, como el anterior, a las 48 horas de puesto. Presenta bien formada la tercera bolsa visceral y comienza a señalarse la hipófisis en forma de dedo de guante por delante de la membrana oral. La placoda del cristalino se ha invaginado, presentándose ahora como

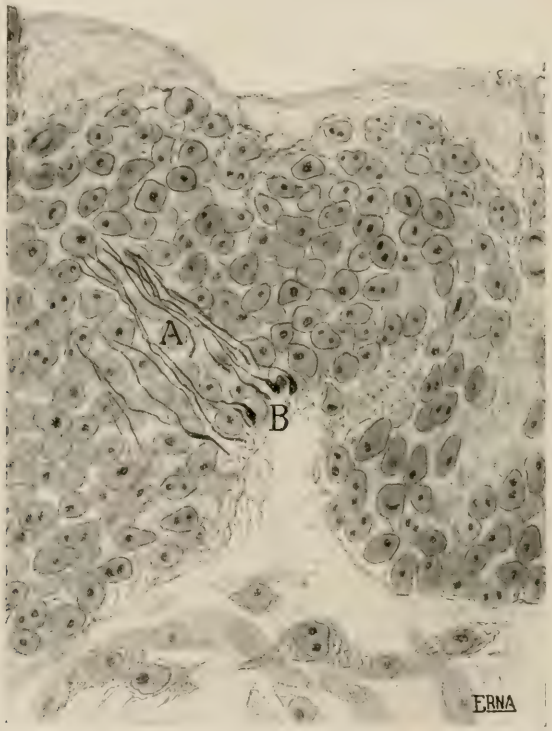


Fig. 5.ª—Embrión de 40 horas. Unión del mesencéfalo con el cerebro posterior: *A*, fibras que constituyen el inicial fascículo longitudinal posterior; *B*, mazas terminales de algunas fibras.

una bolsa ampliamente abierta todavía (fig. 7.ª); la pared externa o retiniana de la vesícula ocular, notablemente engrosada, se ha deprimido también, ha llegado a ponerse en contacto con la interna o pigmentaria, que permanece delgada, y el pedículo se ha convertido en un tubo estrecho y retorcido. En el otocisto, abierto aún, empieza a marcarse el canal endolinfático, y todavía no hay el menor indicio de las placodas nasales. El

número de somitas parece estar alrededor de 25 a 27. Por todos estos caracteres creemos que este embrión se hallaba entre las 46 y las 48 horas de la incubación.

La flexura cefálica se va pronunciando cada vez más, verificándose el giro a expensas del diencéfalo, y sirviendo de eje la parte anterior basal

Fig. 6.ª—Embrión de pollo de 40 horas. Corte semitangencial anterior del neurómero 5.º del mielencéfalo: *N*, notocorda; *A*, neuroblastos formadores de la primera vía longitudinal, correspondientes a las células de la formación reticular del bulbo.

del mesencéfalo. El núcleo diencefálico reproducido en la figura 8.ª, *A*, está notoriamente robustecido por la diferenciación de nuevas neuronas y el aumento de volumen de las primeramente formadas. Todas se encuentran en la fase neuroblastos monopolares, pero ya están provistas de un rico armazón neurofibrilar fino y elegante; la larga expansión, recia durante un gran trayecto, en el que aparece como formada de un manojo

de fibras, después queda reducida a una gruesa fibra que se incorpora al fascículo longitudinal posterior.

En las porciones próximas del mesencéfalo comienzan a diferenciarse también neuronas que exhiben aspecto idéntico a las anteriores (fig. 8.ª, *B*), y si se siguen los cortes de la serie cuidadosamente, se ve (fig. 8.ª) que en los más dorsales ambos grupos celulares están separados por completo; pero en los ventrales, al mismo tiempo que los axones, confluyen las

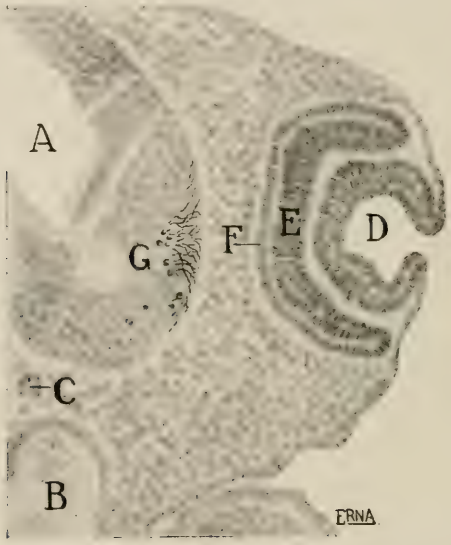


Fig. 7.ª—Embrión de pollo de 46-48 horas. Ojo: *A*, diencéfalo; *B*, intestino anterior; *C*, extremidad anterior de la notocorda; *D*, vesícula del cristalino; *E*, lámina nerviosa de la cúpula óptica; *F*, lámina epitelial o pigmentaria; *G*, núcleo diencefálico del fascículo longitudinal.

agrupaciones de neuronas, como si el núcleo primitivamente único se fuera separando a medida que se agrandan y modelan los centros nerviosos. Esta separación progresiva se hará más manifiesta en embriones de tres días en adelante. Por delante de esta masa nuclear todavía no se ve ninguna diferenciación neuronal perceptible con el método de Cajal.

Los axones de todas las células del grupo, diencefálicas y mesencefálicas, convergen en dirección ventral, se sitúan superficialmente en la parte externa de la placa basal por dentro del surco limitante, y después se van aproximando a la línea media hasta llegar a las márgenes del pliegue medio. Tanto en este embrión como en el anterior y en los que des-

cribiremos después de 55, 72 y 96 horas, desde el mielencéfalo hasta la base del prosencéfalo, la chapa basal presenta en la línea media, con el nitrato de plata, un pliegue de concavidad posterior que corresponde a la cuña epitelial de la médula; por soldadura de los bordes, muestra más tarde en el centro una a modo de línea molecular, sin células. A ambos lados de este repliegue, como por compensación, se forma otro en sentido inverso, y todavía por fuera se constituye otro más amplio y de la misma dirección que el medio, donde se formarán los núcleos motores oculares, III y IV pares, llegándose en seguida al surco limitante entre

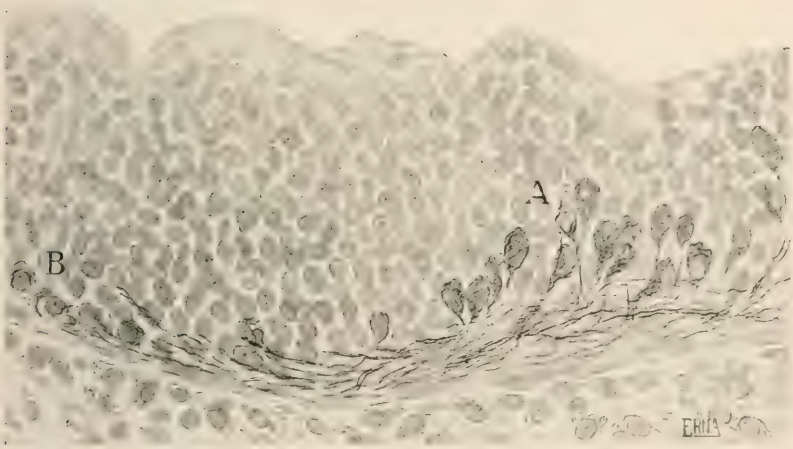


Fig. 8.ª—Embrión de pollo de 46-48 horas: *A*, núcleo diencefálico del fasc. long. post.; *B*, porción posterior o mesencefálica del mismo núcleo.

las láminas basal y alar de His. Pues bien: en la parte periférica del repliegue motor se sitúa primero el haz de fibras que desciende desde el mesencéfalo, llegando más tarde a la línea molecular anteroposterior separatoria entre los surcos medio y motor. Al lado de las fibras descendentes se sitúan otras ascendentes que proceden de las células reticulares del mismo lado y del opuesto del rombencéfalo y de la médula. En la figura 11 se encuentra dibujado el neurómero primero, en el que por la orientación del corte se sorprenden varias células reticulares que envían el axón transversalmente al fascículo longitudinal del mismo lado o del contrario, y en la figura 13, que reproduce un corte transversal y algo longitudinal de la médula al nivel de las primeras somitas, encontramos perfectamente marcado en el cordón anterolateral el fascículo longitudi-

nal, relativamente robusto, al paso que las fibras comisurales son todavía escasas.

En los cortes en que se ve la continuación del rudimentario y celular nervio óptico, con la vesícula ocular ya deprimida en forma de copa o cúpula, según quiere Froriep, y precisamente en el centro de la depresión, la futura foseta central, es donde comienza la diferenciación fibrilar de los neuroblastos retinianos. Entre todos los cortes de esta serie sólo se perciben en esta región en cada ojo unos 18 neuroblastos de forma bipo-

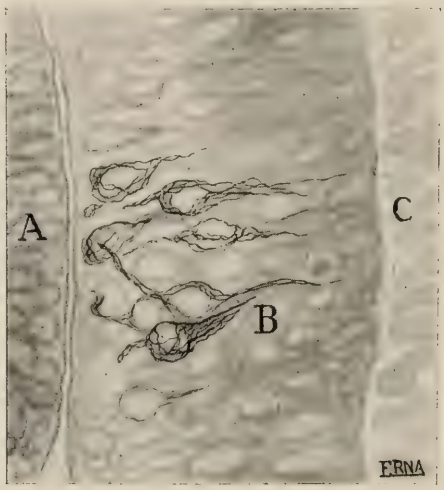


Fig. 9.ª—Embrión de 46-48 horas. Centro del fondo de la cápsula óptica: *A*, fondo de la vesícula del cristalino; *B*, lámina nerviosa de la cápsula óptica con los primeros neuroblastos; *C*, lámina epitelial o pigmentaria; *D*, primeros neuroblastos diferenciados en la retina.

lar aún, con su retículo neurofibrilar finísimo, pero bien teñido, y con un axón muy corto, que apenas llega a la limitante, engrosado en una esfera terminal (fig. 9, *B*).

Ya se percibe el núcleo del motor ocular común. Sus células se encuentran en la fase bipolar en su mayor parte, aunque algunas son ya monopolares y de mayor tamaño, como más avanzadas en la evolución. La oblicuidad del corte reproducido en la figura 10 no consiente seguir los axones en toda su longitud dentro del mismo corte; pero ya se muestran algunos que se separan corto trecho del punto de su emergencia. No hemos encontrado el menor rastro del núcleo del patético, en contra-

dicción con las observaciones de Bok, que vió formarse antes que el motor ocular común, el IV par.

En la porción oftálmica del ganglio del trigémino se hallan diferenciadas una veintena de células cuando más, con forma bipolar y retículo

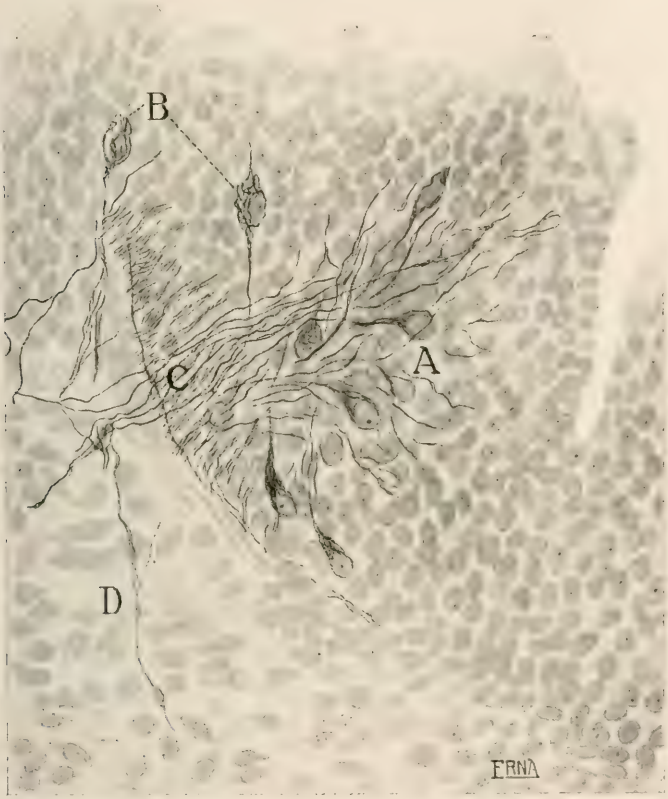


Fig. 10.—Embrión de pollo de 46-48 horas. Base mesencefálica: *A*, núcleo de origen del motor ocular común; *B*, neuroblastos mesencefálicos del fasc. long. post.; *C*, fascículo longitudinal posterior; *D*, fibras del m. o. c. que ya han abandonado el mesencéfalo.

fino, bien perceptible en las dos extremidades; en la porción maxilomandibular no llegan a media docena las células diferenciadas, y cosa análoga ocurre en la masa ganglionar acústicofacial. La expansión periférica de todas estas células sólo excepcionalmente sale de los límites de la aglomeración celular indiferenciada que constituye el ganglio; pero ya hemos sorprendido una de la aglomeración oftálmica que llegaba hasta

el ectodermo, y otra que se dirigía hacia adentro como en busca de la región que ocupará el futuro ganglio ciliar. Las expansiones centrales de varias de ellas penetran en el neurómero primero del mielencéfalo para iniciar la vía descendente del trigémino. En la figura 11 se ve la entrada

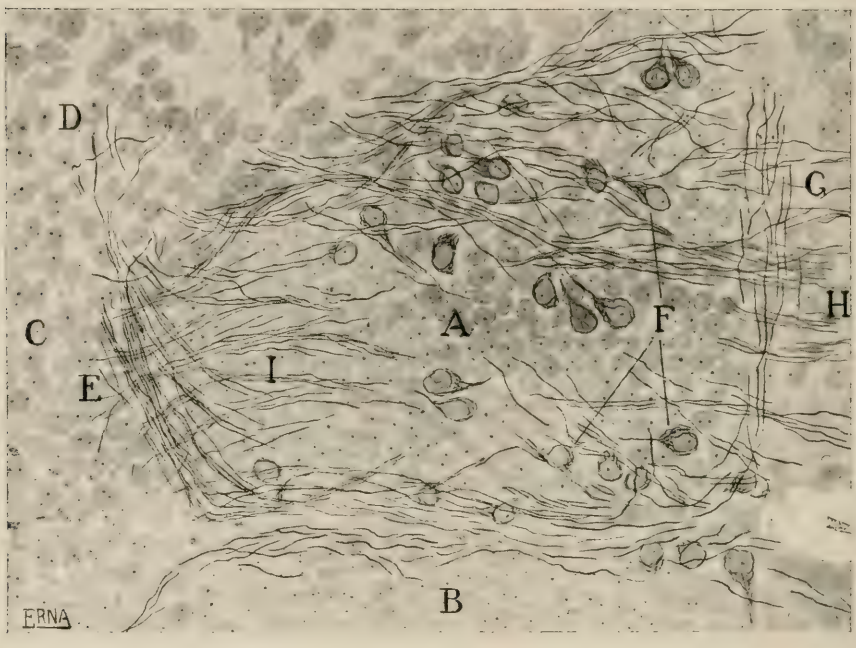


Fig. 11.—Embrión de 46-48 horas. Mielencéfalo: *A*, neurómero primero; *B*, borde frontal del neurómero segundo; *C*, masa ganglionar del trigémino; *D*, neuroblastos diferenciados de la porción oftálmica; *E*, raíz descendente del mismo nervio que comienza a formarse; *F*, neuronas motrices; *G*, fascículo longitudinal posterior; *H*, fibras comisurales procedentes de neuroblastos de la región alar; *I*, radiculares motrices.

de las fibras centrales de la porción oftálmica, que, como hemos dicho, es la más adelantada.

En las proximidades del rudimentario fascículo longitudinal comienzan a diferenciarse algunos neuroblastos motores (fig. 11, *F*), que envían los axones hacia afuera formando haces; algunos de los axones salen ya del mielencéfalo, terminándose por mazas (fig. 12).

En la masa ganglionar facialacústica no llegan a media docena los neuroblastos bipolares formados, y solamente dos o tres axones llegan a penetrar en el neurómero tercero.

Al nivel de las primeras somitas, la médula (fig. 13) muestra un fascículo longitudinal seccionado de través a los lados de su parte anterior, algunas pocas fibras comisurales, unos cuantos neuroblastos piriformes en la periferia o muy cerca de ella y varios neuroblastos motores de forma bipolar todavía más pequeños que los cordonales y comisurales, en plena lámina medular, y próximos a la cavidad ependimiaria. De estos neuro-

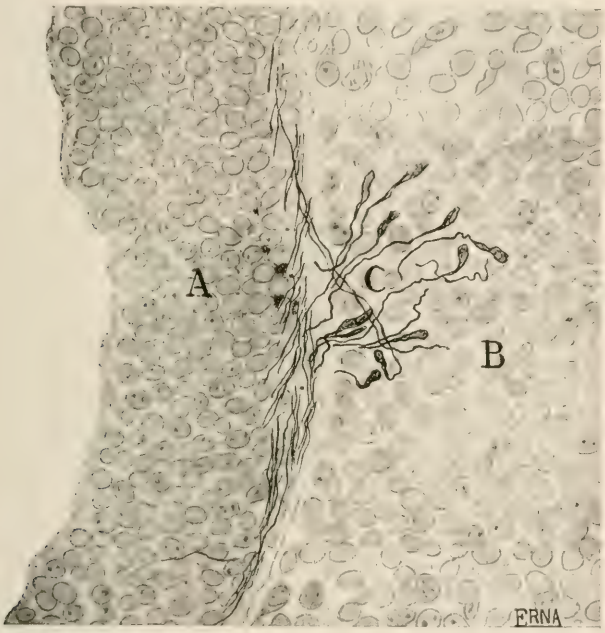


Fig. 12.—Embrión de 46-48 horas. Salida de las primeras radiculares motrices del masticador: *A*, neurómero 1.°; *B*, porción maxilomandibular del ganglio del trigémino; *C*, radiculares motrices.

blastos motores se ven marchar los axones hasta fuera de la médula para constituir una raíz anterior con una docena de fibras que revelan al máximo la desorientación inicial descrita por Cajal en fases más tardías, y nosotros confirmamos ya en nuestro trabajo sobre la formación de las terminaciones motrices. Las fibras radiculares que se reúnen para salir de la médula, una vez fuera, discurren por entre el mesénquima, divergiendo radialmente hacia el miotomo y ramificándose como si estuviéramos en presencia de una ramificación terminal; muchas de las fibras se terminan por macitas y bastantes exhiben engrosamientos al nivel de las divisiones.

A medida que observamos cortes posteriores de la médula van disminuyendo todos los elementos mencionados; al nivel del intestino anterior, en las proximidades de la apertura, deja de existir el fascículo longi-

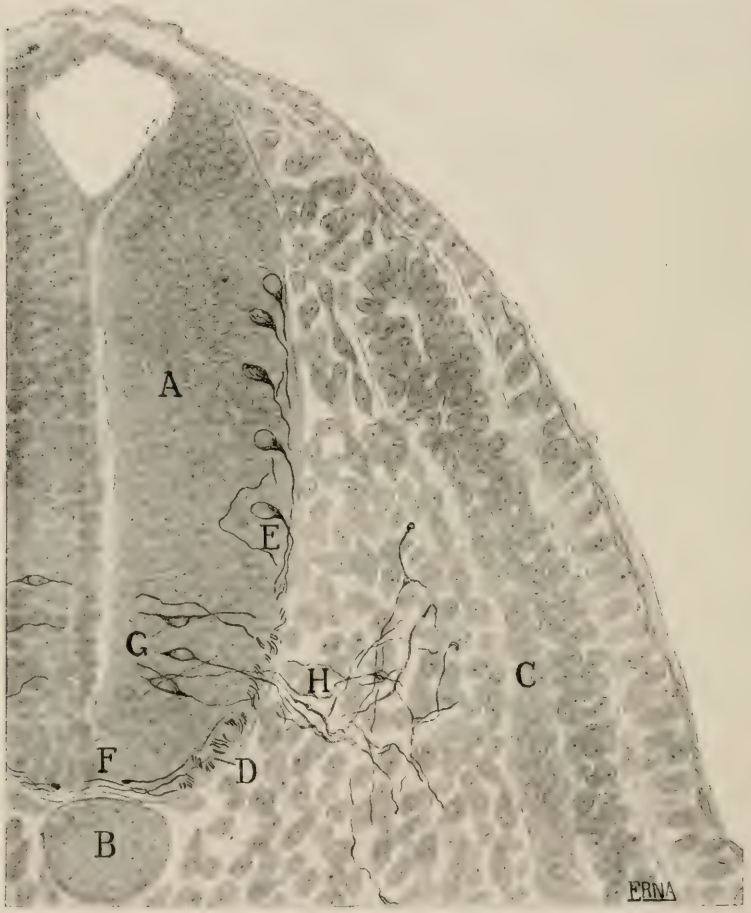


Fig. 13.—Embrión de pollo de 46-48 horas. Médula cervical: *A*, médula; *B*, notocorda; *C*, miotomo; *D*, fasc. long. del cordón anterolateral; *E*, fibras cordonales; *F*, fibras comisurales; *G*, neuroblastos motores; *H*, raíz anterior.

tudinal; sólo se ven algunos neuroblastos cordonales qne no forman haz; alguna, rarísima, comisural cruza la línea media, y son dos o tres los neuroblastos y radiculares que forman cada raíz; después desaparecen por completo las fibras comisurales y más atrás dejan de verse las cordonales y radiculares casi al mismo tiempo.

Embrión de 52-55 horas.

Quitado de la incubación al final del tercer día. Presenta indicada la cuarta bolsa visceral; la bolsa del cristalino muestra los labios en contacto, pero sin soldar (fig. 14); el otocisto está completamente cerrado; existe placoda nasal sin que haya comenzado su invaginación; la hipófisis aparece como un tubo cerrado largo y estrecho; las extremidades, indicadas

Fig. 14.—Embrión de pollo de 52-55 horas: *A*, diencéfalo; *B*, cristalino; *C*, retina; *D*, pedículo de la vesícula óptica; *E*, núcleo diencefálico del fascículo longitudinal; *F*, parte prediencefálica del fascículo longitudinal; *G*, iniciación del nervio óptico.

por engrosamientos de la somatopleura; finalmente, el número de somitas está alrededor de 30. Por todos estos datos juzgamos que el embrión se encontraba entre las 52 y 55 horas de la incubación.

El primitivo grupo neuronal diencefálico se va diferenciando y complicando a medida que su lámina basal se alarga progresivamente. La parte anterior aparece ahora en la separación entre el tálamo y el hipotálamo; todavía se encuentran algunos neuroblastos aislados por delante, siguiendo una línea recta que uniera la base del diencéfalo con la del telen-

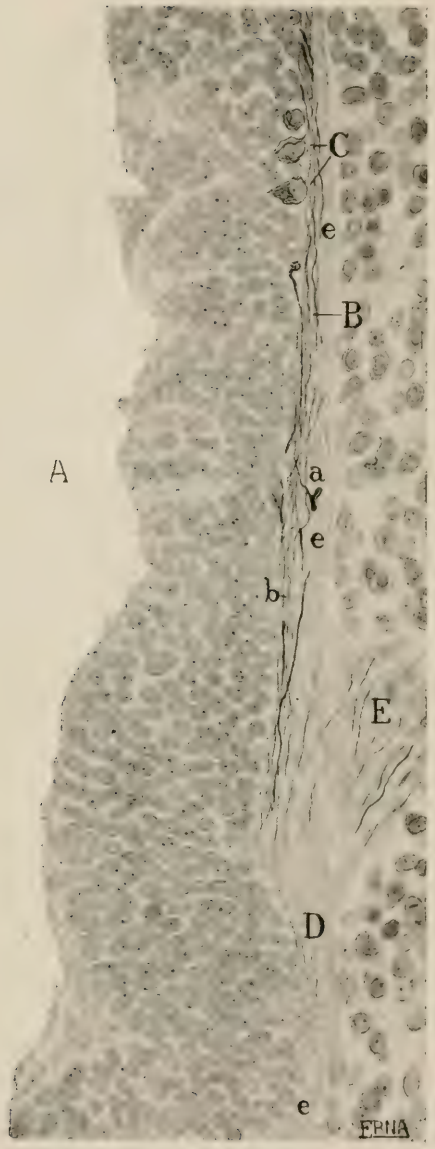


Fig. 15.—Embrión de 52-55 horas: *A*, diencéfalo; *B*, vía longitudinal; *C*, neuroblastos más anteriores del grupo diencefálico basal; *D*, comisura supraóptica ventral; *E*, fibras estríotalámicas; *a*, fibras gruesas con mazas terminales; *b*, fibras finísimas; *e*, sitio en que se alojarán después las fibras del nervio óptico

céfalo por encima del hipotálamo. Claro es que por el escaso desarrollo que presentan todavía las formaciones hipotalámicas, esta línea será paralela a la base del prosencéfalo y muy próxima a ella. La sección reproducida en la figura 15 coincide con esta línea, y además de mostrar algunos de estos neuroblastos avanzados y el fascículo longitudinal prediencefálico, presenta la iniciación de la comisura de Gudden o transversa. Está formado el haz longitudinal prediencefálico por axones de diferentes calibres, los más, finísimos, otros relativamente gruesos, que establecen una comunicación longitudinal entre el diencéfalo y el telencéfalo. Se ve claramente el origen de algunas en las células más anteriores del grupo diencefálico de la vía longitudinal, y la terminación de otras por trozos hipertróficos y mazas terminales, en sentido ascendente o descendente (fig. 14, *a*). Al llegar al nivel de la implantación del pedículo óptico, la vía longitudinal se bifurca (fig. 14, *E*): unas fibras continúan la dirección que llevan por detrás del pedículo, acercándose a la línea media (fig. 14, *D*), que atraviesan sólo contadísimas y representan la iniciación de la comisura supraóptica ventral o de Gudden; otras cambian de dirección en aquel punto, y marchando hacia la parte más ante-

rior del prosencéfalo, esbozo del cuerpo estriado, marcan el comienzo de la vía estríotalámica.

El grupo medio es el más importante, comprendiendo toda la base del diencéfalo; el número de sus neuroblastos, piriformes, gruesos, con

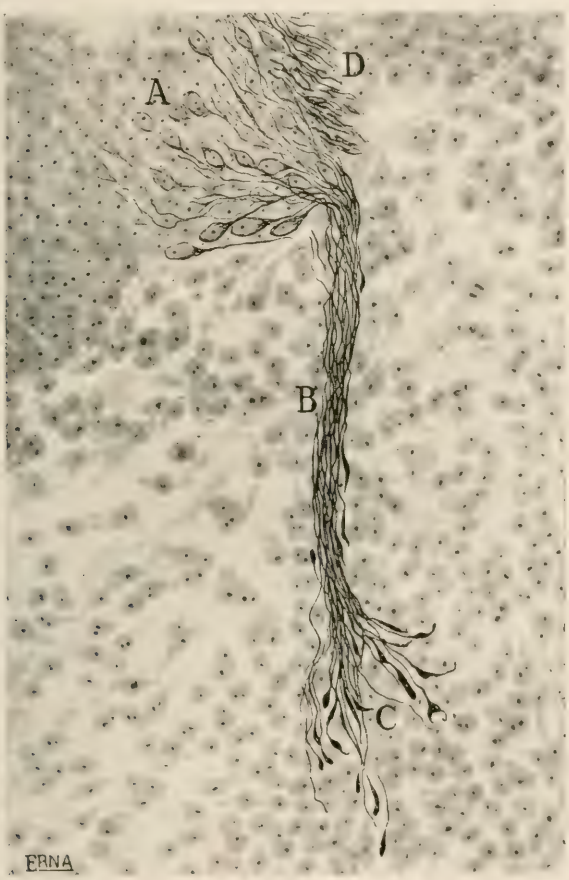


Fig. 16.—Embrión de 52-55 horas. Nervio motor ocular común: *A*, núcleo de origen; *B*, nervio; *C*, cabo del nervio con las macitas terminales de las fibras; *D*, fascículo longitudinal posterior.

robusto armazón neurofibrilar, ha crecido notablemente, y los robustos axones van a engrosar el fascículo longitudinal posterior. La parte posterior menos importante constituye el grupo mesencefálico, uniéndose los axones a los de los grupos anteriores.

En el mesencéfalo se diferencian ya neuroblastos piriformes, en la

parte más superficial de la lámina alar, o sea en el techo óptico, descendiendo los todavía escasos axones hacia la base para formar las distintas vías tectales.

La retina presenta, esparcidos por todo el fondo de la cúpula óptica, neuroblastos diferenciados de forma bipolar y retículo neurofibrilar evidente, con la doble expansión terminada por un pequeño engrosamiento hacia las respectivas limitantes; pero en general la expansión que se dirige a la limitante interna, o sea el futuro axón, no llega todavía a la hendidura que corresponde al comienzo del pedículo y formará más tarde la papila del nervio óptico. En todos los cortes de esta región sólo hemos sorprendido dos fibras que, originadas en neuroblastos próximos a la hendidura, se terminaban, a poco de penetrar en el surco, por una pequeña maza.

De los nervios somatomotores sólo el motor ocular común, que había comenzado a formarse en el embrión de 46-48 horas, saliendo ya algunas fibras del mesencéfalo, hállase bastante manifiesto en el embrión que estudiamos ahora. Según se ha reproducido en la figura 16, aparece constituído por una fuerte masa de células bipolares o piriformes que abarcan la mayor parte del espesor de la lámina neural por dentro y encima del fascículo longitudinal posterior; los axones se dirigen de una manera convergente desde las neuronas a buscar el límite interno del fascículo longitudinal dorsal, y forman un nerviecito bastante robusto en el que las fibras se disponen en un haz laxo. El cabo del nervio se encuentra todavía a la mitad del camino que ha de recorrer para llegar al sitio donde se desarrollará en el embrión la masa muscular correspondiente; en él las fibras tienden a separarse unas de otras y aparecen todas terminadas en macitas ovales, redondas, en grano de cebada, media luna, etc.; es decir, de las mismas formas conocidas en las mazas de las radiculares motrices de la médula. El nervio muestra buena cantidad de elementos satélites. De los otros dos motores oculares, ni del hipogloso, encontramos todavía indicios.

Los nervios vísceromotores han progresado algo; es mayor el número de fibras del masticador que salen del neurómero primero del mielencéfalo, terminándose en la porción mandibular del ganglio a mayor o menor profundidad por macitas. Del neurómero tercero salen ya fibras para el facial que ingresan del mismo modo en la masa ganglionar acústico-facial. En la figura 18, *E*, mostramos en el neurómero tercero, en las

proximidades del fascículo longitudinal, varios neuroblastos motores del facial. Las partes sensitivas de estos nervios mixtos han continuado también su evolución, comenzada en la fase anterior; las porciones oftálmica y maxilomandibular del trigémino presentan mayor número de neuroblastos bipolares, con expansiones periféricas que alcanzan la periferia del arco branquial correspondiente; las prolongaciones internas van ingresan-

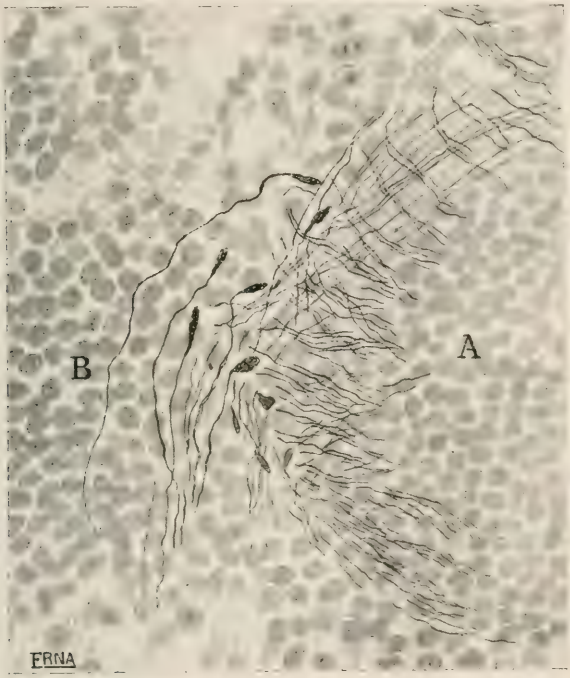


Fig. 17.—Embrión de 52-55 horas. Entrada de las fibras sensitivas maxilomandibulares del trigémino en el neurómero 1.º: *A*, neurómero 1.º; *B*, masa ganglionar indiferenciada del trigémino.

do progresivamente en el neurómero, como se observa en la figura 16, donde se observan varias fibras de la parte mandibular, con sus macitas terminales en contacto con el tubo neural; otras han penetrado haciéndose descendentes, como iniciación de la gran vía que se formará después. Cosa análoga ocurre con el intermediario de Wrisberg, o porción sensitiva del facial, y con el acústico. En la masa del glosofaríngeo se ven ahora unas cuantas células bipolares diferenciadas, pero en el vago no se ve todavía la menor diferenciación.

Las células intersticiales o tegmentales, que fueron las primeras en aparecer, se muestran mucho más voluminosas y varias fusiformes (fig. 18, *D*).

En la médula se va robusteciendo la vía longitudinal del cordón anterolateral, la comisura y los núcleos motores de la raíz anterior, merced a

Fig. 18.—Embrión de 52-55 horas. Corte superficial anterior al nivel de los neurómeros 3.° y 4.°: *A*, neurómero 3.°; *B*, neurómero 4.°; *C*, fibras comisurales en el surco de separación de los dos neurómeros; *D*, células intersticiales; *E*, células motrices del facial.

la diferenciación de nuevas neuronas; pero todavía no se ve ningún elemento nuevo con relación al embrión anterior, por lo que solamente llamamos la atención sobre la falta absoluta, aún, de radiculares posteriores, tanto sensitivas como motrices.

Embrión de 70 a 72 horas.

Había acabado el tercer día de la incubación cuando fué retirado; muestra completamente cerrado el cristalino, con una pared anterior todavía bastante gruesa y la posterior enreciada hasta presentar un espesor triple que la anterior; el otocisto, de forma piriforme, posee un conducto endolinfático; la depresión olfatoria está bastante marcada, aunque no han comenzado a hacerse prominentes sus bordes; la porción distal de la hipófisis está ensanchada y comienza a señalarse la depresión del infundíbulo; la cuarta bolsa visceral se halla claramente marcada en su parte posterior y el rudimentario tiroides principia a cerrarse; los brotes de los miembros, aunque más robustos, son todavía extensos y poco salientes; el número de somitas está entre 35 y 36.

Con diferencias despreciables tenemos cinco series de esta edad, perfectamente impregnadas, en distintas orientaciones.

Cerebro anterior.—El grupo de neuroblastos diencefálicos formador de la primera vía longitudinal que hemos visto en los primeros embriones se ha complicado notoriamente; en los cortes longitudinales próximos a la línea media aparece a cada lado como un grupo compacto que abarca toda la base del diencéfalo, acumulándose en sus extremos anterior y posterior al nivel del surco que limita el diencéfalo del telencéfalo y las formaciones hipotalámicas y el que le separa del mesencéfalo, respectivamente. Además de este robustecimiento de lo que ya existía en las fases anteriores, la diferenciación progresa hacia arriba por toda la superficie de la región alar y hacia adèlante, llegando, aunque rudimentaria, hasta la parte más anterior de la región basal del prosencéfalo. En la figura 19 hállase reproducido un corte longitudinal bastante tangencial para que se observen ambos avances; los grandes neuroblastos piriformes llegan ya, sobre todo al nivel del pliegue anterior, hasta la línea media dorsal, sin rebasarla, y el axón desciende directamente hasta la base, donde se agrega a la vía longitudinal, tomando la dirección caudal en su mayoría. Desde la célula de origen los axones tienen una indudable tendencia a agruparse con los próximos, formando haces o paquetes cada vez más aparentes, como en el techo óptico, en los cuerpos geniculados y en otros muchos puntos en que existen fibras numerosas en una misma superficie, constituyendo un indicio más del ho-

motropismo, o atracción recíproca de los axones, que señaló Cajal hace mucho tiempo.

Por delante de la porción más anterior de este grupo diencefálico, y por debajo de la corriente de fibras que ingresa en la vía de la comisura transversa, supraóptica ventral o de Gudden (fig. 19, *I*), se ve otro núcleo

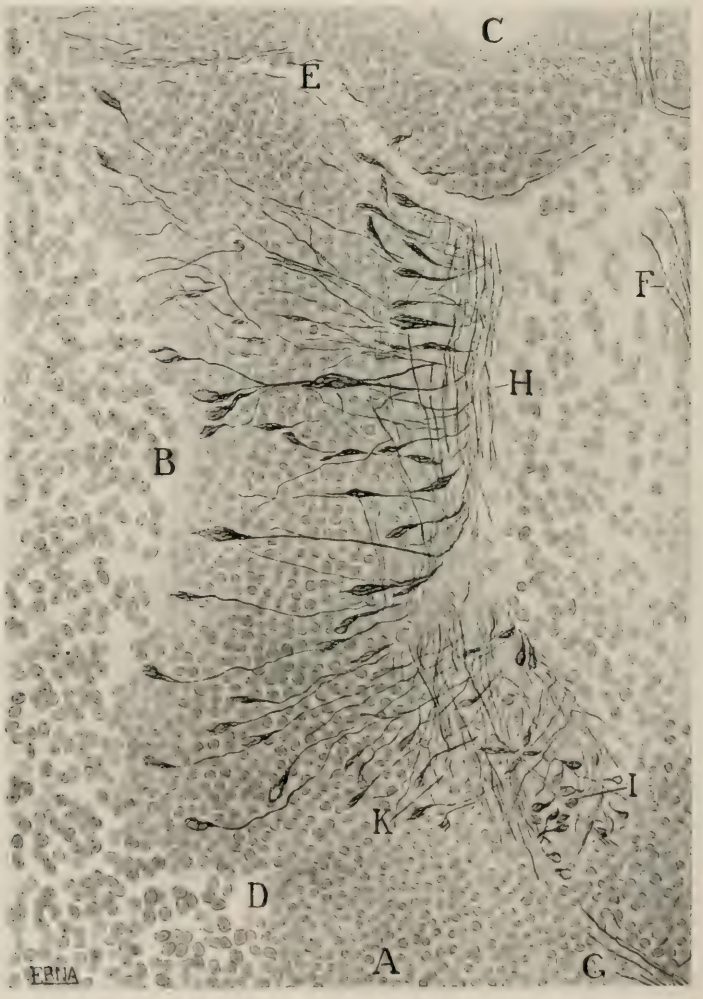


Fig. 19.—Embrión de 70-72 horas: *A*, telencéfalo; *B*, diencéfalo; *C*, mesencéfalo; *D*, surco telencéfalo-diencefálico; *E*, surco diencéfalo-mesencefálico; *F*, nervio motor ocular común; *G*, arranque de la comisura transversal y del haz estrío-talámico; *H*, fascículo longitudinal; *I*, foco anterior de células pequeñas; *K*, axones procedentes de la parte posterior del telencéfalo.

de neuroblastos también piriformes, pero de tamaño mucho menor que los hasta ahora indicados. La mayoría de los axones de las células de este grupo se agregan en dirección caudal a la vía longitudinal.

Las fibras más anteriores de la gran vía longitudinal que aparecen seccionadas en la figura 19, *K*, son axones procedentes de neuroblastos de la

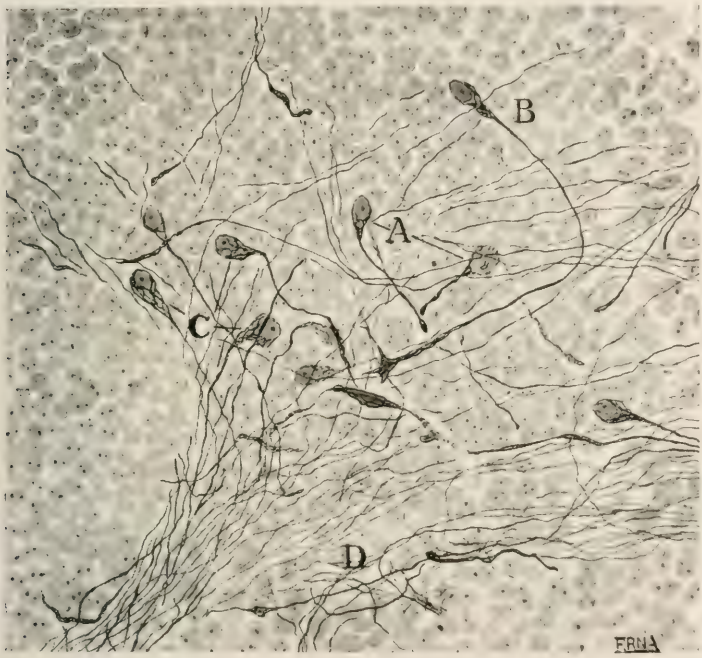


Fig. 20.—Embrión de 70-72 horas. Cara posterior del arranque del pedículo óptico: *A*, neuroblastos que comienzan a formarse; *B*, neuroblasto que emite una larga expansión arqueada hacia adelante, terminada en una maza que se ramifica; *C*, neuroblastos que envían sus axones hacia el haz estríotalámico y comisura transversal; *D*, axones procedentes del grupo anterior de células pequeñas.

parte posterior del telencéfalo, pertenecientes a cortes más externos todavía, o axones de los grupos diencefálicos de neuroblastos grandes y chicos que se dirigen hacia adelante, formando el haz estríotalámico y la comisura transversa.

Por fuera del primer punto de contacto del haz con la parte posterior del arranque de los pedículos ópticos iníciase otro curioso grupo de neuroblastos, representados en la figura 20, cuyos axones en su mayoría, después de una revuelta de concavidad anterior, ingresan en la comisura

de Gudden. El axón del neuroblasto *B*, colocado entre el diencéfalo y el telencéfalo se dirige también en forma de arco hacia adelante, y lo mismo ocurre con el de la célula del grupo pequeño señalada con la letra *D*. El axón primero presenta rasgos morfológicos interesantes; se termina por

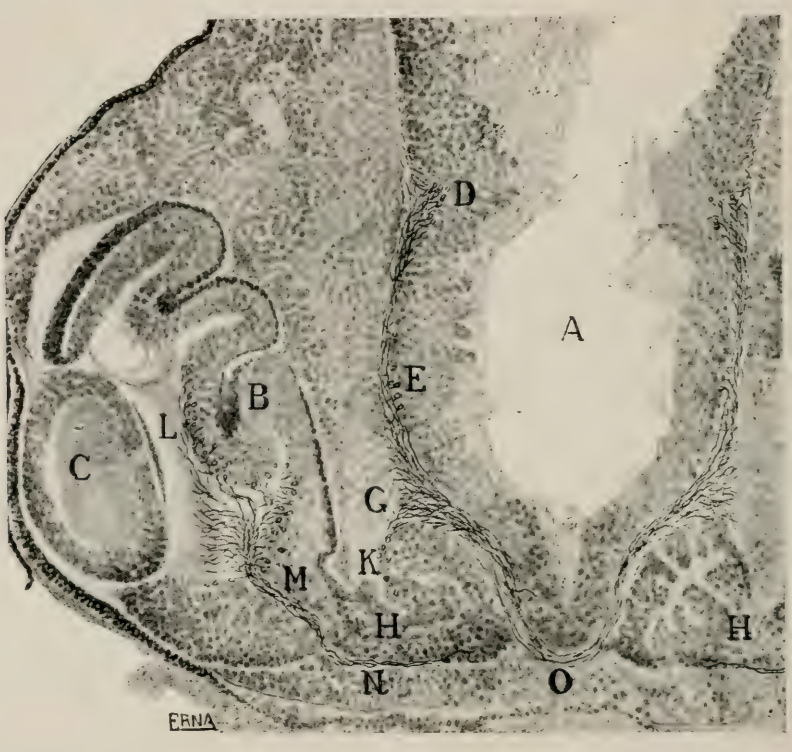


Fig. 21.—Embrión de 70-72 horas: *A*, diencéfalo; *B*, retina algo retraída; *C*, cristalino; *D*, foco diencefálico basal; *E*, neuroblastos de la parte anterior del foco; *F*, comisura transversa; *G*, punto de acodamiento de la vía estríotalámica; *H*, pedículos ópticos; *K*, neuroblastos de la parte posterior de los pedículos ópticos; *L*, neuroblastos del fondo de la retina; *M*, hendidura ocular; *N*, iniciación del nervio óptico; *O*, comisura supraóptica ventral o de Gudden.

un engrosamiento remificado, como si estuviera solicitado por atracciones varias. Algunos axones que marchan caudalmente por la vía longitudinal en el momento de cambiar de dirección, emiten una finísima colateral en sentido contrario, o sea hacia adelante, para la comisura transversa.

Esta comisura muéstrase en toda su plenitud en la figura 21, que reproduce parte de un corte transversal por todo el diencéfalo (tálamo e

hipotálamo) y la porción más anterior del mesencéfalo. Desde luego, carece todavía de fibras ópticas, pues como veremos en seguida, las fibras de los nervios ópticos no han llegado todavía a la comisura, demostrándose una vez más por el desarrollo la independencia de la comisura transversa y las cintas ópticas; el haz comisural es muy anterior al quiasma óptico, y si más tarde, por la extraordinaria robustez de la vía óptica primaria, queda empequeñecida la comisura supraóptica ventral, al final del tercer día del desarrollo del pollo luce notablemente por la falta de las fibras del óptico. El haz comisural aparece constituído por fibras del grupo basal diencefálico que se dirigen hacia la línea media o a la base del telencéfalo (futuro cuerpo estriado), para iniciar con otras fibras procedentes de las primeras neuronas diferenciadas en este núcleo la primitiva vía estríotalámica. También algunas de las fibras estriadas, directamente o después de dividirse, se dirigen a la comisura para terminarse en e otro lado, y lo mismo ocurre con los axones de las células que hemos señalado en la parte más posterior del pedículo óptico. Ya en el haz comisural del embrión de 55 horas hemos visto que las fibras eran de grosores muy diferentes; pero en el que ahora observamos, la diferencia es todavía más patente porque el número de fibras gruesas ha crecido mucho, y, sin embargo, hay entre ellas fibras finísimas. A medida que nos aproximamos a la comisura, el número de fibras disminuye, viéndoselas terminar en mazas de distinta forma; en general, sobre todo las fibras finas, se hipertrofian al terminarse; la línea media sólo es atravesada todavía por un escaso número de fibras; inmediatamente después de la reparación de la vía estríotalámica [1] se sorprenden verdaderos racimos de mazas.

A partir de la confluencia de las porciones diencefálica y telencefálica, o mejor, talámica y estriada, respectivamente, por detrás y encima de la implantación del pedículo óptico, la porción estriada se dirige hacia adelante, contornea el rudimentario infundíbulo, y termina en lo que será con el tiempo el cuerpo estriado; esta vía es todavía muy pobre en fibras, pues sólo contiene los axones de algunos neuroblastos visibles en la base del telencéfalo y alguna fibra que, procedente de los núcleos talámicos, parece marchar hacia el cuerpo estriado.

La parte más posterior del grupo diencefálico basal se aglomera, sobre todo, en la parte más baja del surco transversal que separa el diencé-

[1] Al decir estríotalámico indicamos que establece una conexión entre cuerpo estriado y tálamo, sin prejuzgar el sentido de las fibras.

falo del mesencéfalo: los neuroblastos monopolares grandes son bastante abundantes en toda la longitud del surco. Los axones de todos ellos descienden, para incorporarse en dirección caudal a la vía longitudinal, siendo numerosos los que todavía se terminan por mazas en el trayecto antes de llegar al cordón longitudinal. En la parte más alta del surco, algunos escasos axones procedentes de los neuroblastos próximos atraviesan la línea media y descienden por el lado opuesto, constituyendo la iniciación de la comisura posterior. En toda la superficie del mesencéfalo vense numerosos neuroblastos diferenciados que emiten los axones por grupos hacia la base del mismo lado, para engrosar las vías tectales ya iniciadas en las fases anteriores.

Estas vías tectales son, por consiguiente, directas; solamente escasas fibras de las más internas intentan el paso de la línea media por la cara ventral, según se ve en la figura 24; de modo que comienzan a formarse en este momento las vías cruzadas, tanto dorsal como ventralmente.

Retina.—La retina muestra, al parecer, soldadas ya las dos paredes de la primitiva vesícula ocular, excepto en las proximidades del cristalino; la pared exterior, que conservara su aspecto epitelial, comienza a formar pigmento en diminutas agujas o bastoncitos; la interior o parte nerviosa de la retina exhibe, ya en plena diferenciación neurofibrilar, un número mucho mayor de neuroblastos en todo el fondo de la cúpula óptica. Bastantes de ellos, colocados en las proximidades de la superficie interior, tienen forma piriforme, siendo sin duda los más adelantados en la evolución, y otros muchísimos son bipolares, con el cuerpo a distintas alturas, una larga expansión que con frecuencia llega hasta muy cerca de las células pigmentarias y otra hacia adentro, que, o se detiene todavía en el espesor de la retina, o llega a la limitante interna, o se hace tangencial, dirigiéndose hacia la hendidura óptica para comenzar la formación del nervio óptico. En este largo trayecto, según se ve en la figura 21, el número de fibras va disminuyendo progresivamente, siendo relativamente escasas las que penetran en el primitivo pedículo de la vesícula óptica. En la figura 22 se ha copiado a mayor aumento la hendidura óptica para que se vea el gran número de fibras que se terminan allí por mazas, y, además, las numerosas fibras que, como hizo observar Cajal [1],

[1] S. Ramón y Cajal: *Génesis de las fibras nerviosas en el embrión y observaciones contrarias a la teoría catenaria.* Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas, tomo v, 1905.

«sin atinar con el pedículo, barrenan las capas retinianas superpuestas, y se pierden a distintas alturas de la membrana visual», «cuando el cordón óptico no se ha formado (tercer día de la incubación)».

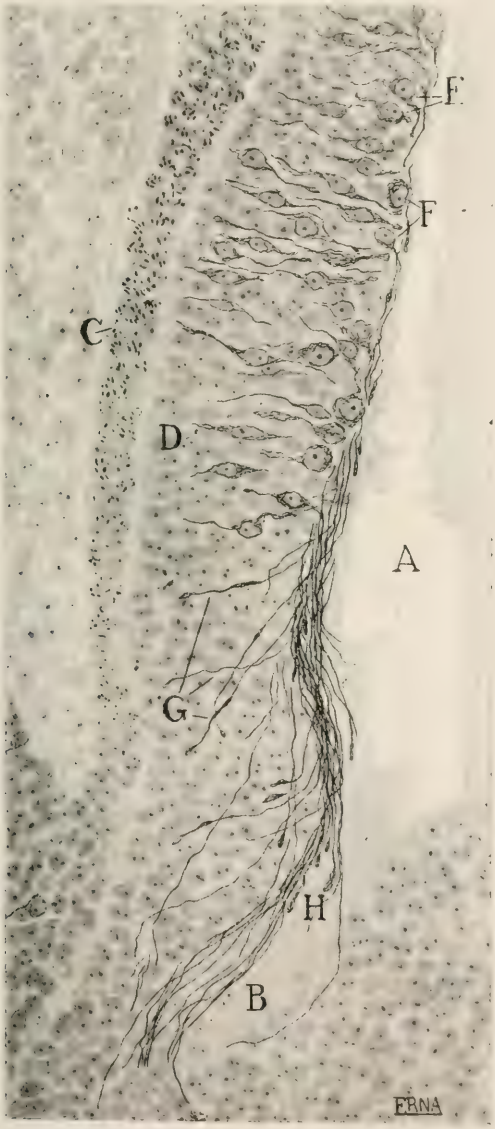


Fig. 22.—Embrión de 70-72 horas: *A*, interior de la vesícula ocular; *B*, hendidura óptica; *C*, lámina pigmentaria o epitelial de la retina; *D*, lámina nerviosa; *E*, neuroblastos que emigran; *F*, células ganglionares; *G*, fibras que se extravían; *H*, fibras que se terminan por mazas en la hendidura.

Las fibras ópticas que han penetrado en la hendidura la siguen a lo largo, disminuyendo siempre, se sitúan después envolviendo la superficie inferior del pedículo, y sólo llega alguna a las proximidades de la inserción del pedículo, sin alcanzar ninguna la región donde se formará el futuro quiasma.

Nervios motores craneales.—La evolución de los núcleos y nervios somatomotores ha progresado notablemente. El *motor ocular común* cons-

Fig. 23.—Embrión de 70-72 horas. Nervio motor ocular común: *A*, núcleo de origen; *B*, nervio; *C*, axones extraviados; *D*, fascículo longitudinal posterior; *E*, fibras tectales directas; *F*, primeras fibras tectales cruzadas.

tituye a cada lado del rafe, en la base del mesencéfalo, una masa gruesa y alargada de células, en su mayoría con dos o tres expansiones y con una orientación dominante dorsoventral (fig. 23). Los axones se reúnen en su parte ventral, por dentro del fascículo longitudinal posterior y el tectal, o atravesando sus haces más internos, y salen en manojos para dar origen al nervio. Inmediatamente de su salida se encuentran los manojos envueltos

por una aglomeración de elementos embrionarios que pueden ser seguidos hasta el dorso del tubo neural, contorneándole, y deben proceder de los elementos de la cresta neural. El nervio llega hasta la reunión de

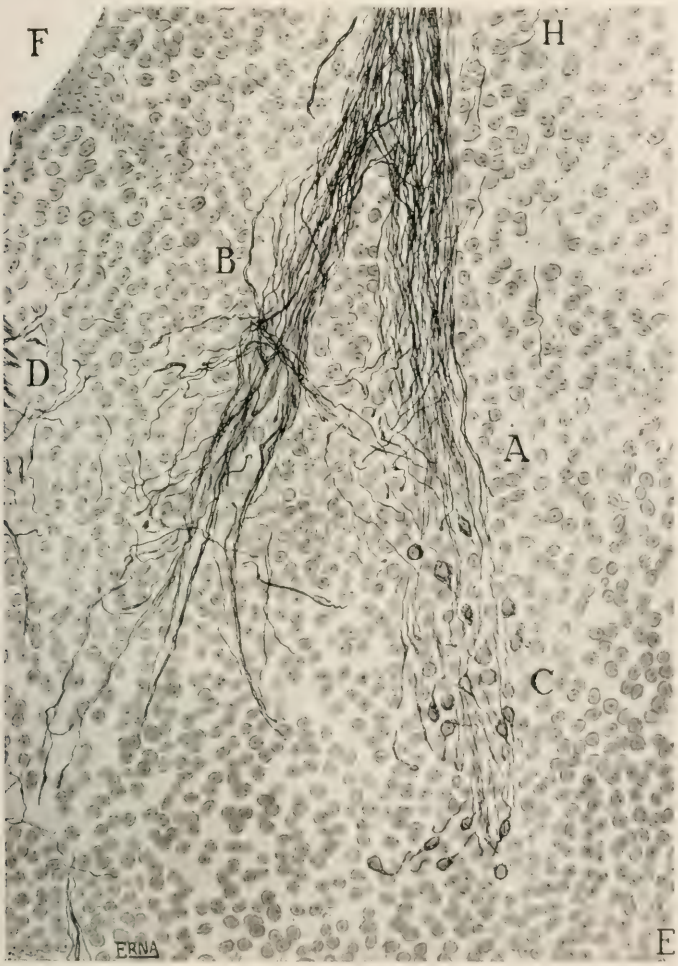


Fig. 24.—Embrión de 70-72 horas. Terminación del nervio motor ocular común: *A*, haz interno; *B*, haz externo; *C*, iniciación del ganglio ciliar; *D*, fibras de la vaina oftálmica del trigémino; *E*, pared de la cavidad bucofaríngea; *F*, vena yugular; *H*, fibras extraviadas.

células mesodérmicas que rodean la superficie posterior del globo ocular, en la que, por el método de Cajal al menos, resulta muy difícil precisar cuáles son los elementos masenquimatosos, mioblastos, ganglioblastos, et-

cétera; poco antes de penetrar en esta masa de células se divide en dos gruesos haces: uno, que continúa la dirección del nervio hasta su terminación, rodeándose de neuroblastos simpáticos que comienzan a formar el ganglio ciliar, y otro, que se dirige hacia afuera y se acerca a la terminación de la rama oftálmica del trigémino, con el que cambia fibras. Las fibras se van terminando a distintos niveles por mazas semejantes a las señaladas en la fase anterior. Tanto a la salida del mesencéfalo como durante todo el trayecto del nervio, hemos tenido ocasión de observar, como Cajal [1], numerosísimas fibras que, abandonando a las demás, seguían largos y caprichosos caminos completamente desnudas, por los intersticios del laxo mesénquima, y más tarde volvían a incorporarse de nuevo al nervio.

El núcleo del *patético* indudablemente se ha desarrollado desde la fase anterior a ésta, pero la falta de embriones intermedios con buena impregnación nos ha impedido reconstituir toda la historia del núcleo; no obstante, los datos que suministran los embriones de 70-72 horas son suficientemente demostrativos para suponer lo ocurrido en el intermedio. Como muestra la figura 25, el núcleo del IV par aparece formado por un grupo de neuroblastos situado a cada lado de la línea media, por detrás del fascículo longitudinal posterior; los neuroblastos son piriformes, con la máxima longitud en dirección transversal, es decir, en sentido perpendicular al de los neuroblastos de los demás núcleos somatomotores. Los axones se reúnen en la parte más externa del núcleo, y después se dirigen en haces poco compactos o aisladamente hacia afuera; contornean las células ependimiarias y marchan por el fondo de la constricción del istmo hasta la región dorsal; ahora bien: la depresión profundiza más rápidamente al nivel del surco limitante, y va al encuentro de la del lado opuesto para soldarse con ella, llevando siempre en el fondo, según acabamos de indicar, las fibras del troclear. En el embrión que estudiamos, todavía no se ha verificado la soldadura de los dos pliegues, aunque por su parte más alta ya están en contacto, y las fibras del patético, terminadas por pequeñas macitas, parecen tantear las paredes buscando un camino para marchar al lado opuesto. En la figura 26 se ha dibujado con la mayor exactitud la parte terminal de ambos patéticos, debiendo insistir

[1] S. Ramón y Cajal: *Algunas observaciones contrarias a la hipótosis syncitial de la regeneración nerviosa y neurogénesis normal.* Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas. Tomo 18. 1920.

en la simultaneidad que existe entre el crecimiento de ambos nervios y la prolongación progresiva de la invaginación del surco limitante. Nuestras preparaciones demuestran también que el orden de aparición de los distintos núcleos bulbares indicado por Bok, sobre todo en lo que se refiere a los músculos oculares, no es exacto, pues el motor ocular aparece

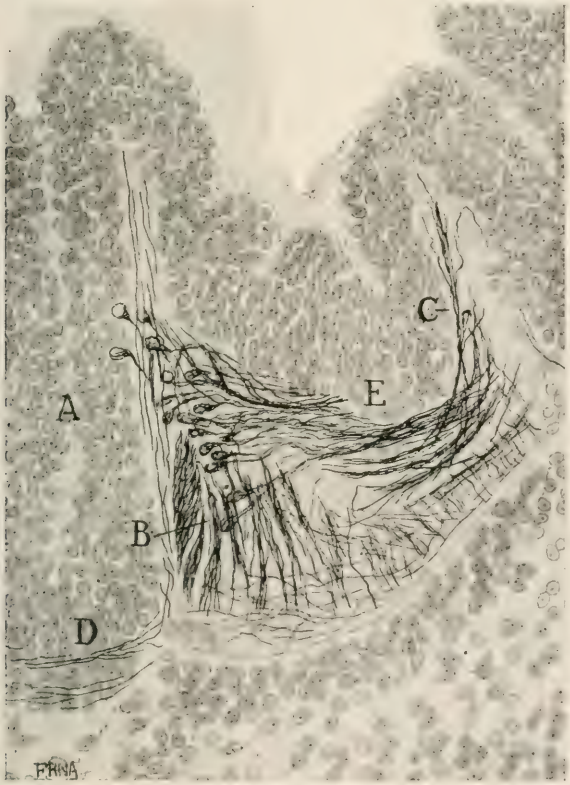


Fig. 25.—Embrión de 70-72 horas. Núcleo del nervio motor ocular interno: *A*, línea media; *B*, fascículo longitudinal posterior; *C*, fibras tectales directas; *D*, primeras fibras comisurales; *E*, nervio motor ocular interno.

perfectamente claro en nuestros embriones de 52-55 horas, cuando no hay indicio del núcleo del patético, y en los de 70-72 horas se ve claramente que el primero está mucho más evolucionado que el segundo, siendo así que, según dicho sabio, el patético se forma un día antes que el tercer par. De estas discrepancias de nuestras observaciones con las de Bok, sobre el orden de aparición de los núcleos bulbares, importantes

para la clasificación de los nervios, y como fundamento de la sugestiva hipótesis de la fibrilación estimulógena, nos ocuparemos en otro lugar.

A todo lo largo del *mielencéfalo* encontramos, a cada lado de la cuña epitelial del rafe o pliegue ventral, por detrás del fascículo longitudinal posterior, una columnita de neuroblastos en perfecta diferenciación neurofibrilar, que constituyen, según demostró Bok, el origen común de to-

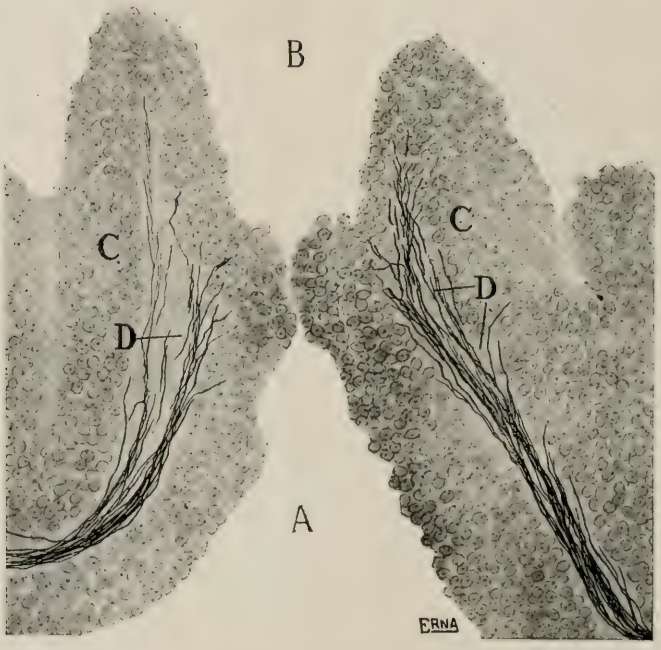


Fig. 26.—Embrión de 70-72 horas. Repliegues del istmo que al soldarse permitirán la decusación del patético: *A*, cavidad del metencéfalo. *B*, cavidad del mesencéfalo; *C*, repliegues del istmo; *D*, fibras procedentes del núcleo del patético del mismo lado.

dos los nervios motores bulbares, correspondiéndose, según indican su situación y caracteres, rostralmente con los núcleos del patético y del motor ocular común, y en sentido caudal con los motores de la médula.

Los axones de los neuroblastos de esta columna motriz, pertenecientes a los tres neurómeros primeros y porción más rostral del cuarto, se dirigen hacia afuera en busca del surco de salida de los nervios mixtos, contorneando el epéndimo; los del neurómero primero y parte rostral del segundo ingresan en el trigémino; los del tercero y porciones inmediatas del segundo y cuarto, en el facial. Los axones, en su recorrido in-

tracentral, se reúnen en haces que convergen hacia la salida del nervio como las varillas de un abanico (fig. 27).

Muchos de los neuroblastos motores del neurómero cuarto y porción rostral del quinto toman desde luego la dirección ventral, como las fibras

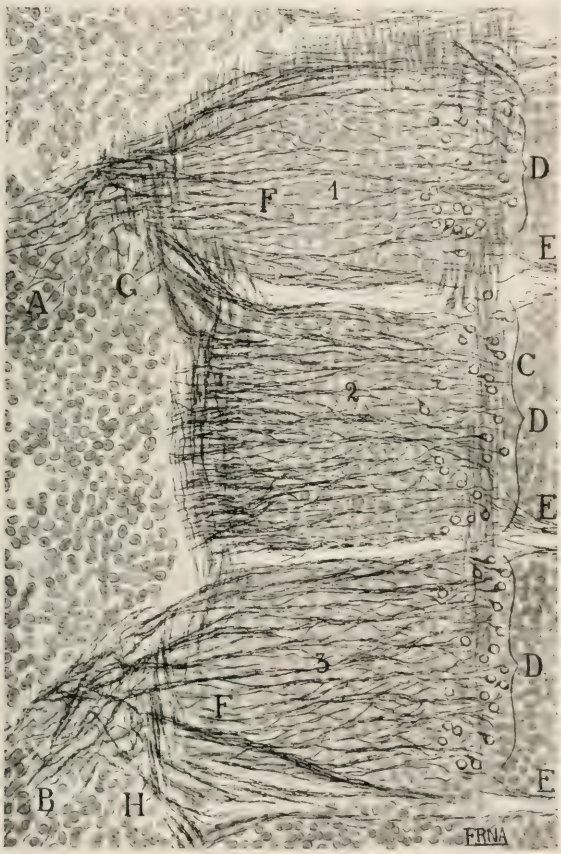


Fig. 27.—Embrión de 70-72 horas. Corte horizontal de los tres primeros neurómeros del mielencéfalo: 1, 2 y 3, primero, segundo y tercero neurómeros: *A*, ganglio del trigémino; *B*, ganglio acústicofacial; *C*, fascículo longitudinal posterior; *D*, columna de os neuroblastos motores; *E*, parte más alta de la comisura en el fondo de los surcos que separan los neurómeros; *F*, fibras motrices del trigémino y facial; *G*, raíz descendente sensitiva del trigémino; *H*, ídem íd. del intermediario y vestibular.

del motor ocular común; salen del tubo neural por fuera del fascículo longitudinal posterior a ambos lados de la línea media; marchan hacia adelante y adentro, y al aproximarse a la notocorda se acodan bruscamente, dirigiéndose rostralmente en busca de la masa premuscular del ojo, sin

alcanzarla todavía. Es la iniciación del nervio motor ocular externo o abducente, que, como todos los nervios en sus comienzos, más que un verdadero tronco nervioso constituye un plexo, como si lo primero que se formara fuera la ramificación.

Otros neuroblastos de los mismos neurómeros, entremezclados con los anteriores, envían los axones hacia afuera, en la dirección de los nervios vísceromotores, para ingresar en el facial o en el glosofaríngeo.

La columna motriz de la porción caudal del neurómero quinto y todo el neurómero sexto se comporta como los neurómeros cuarto y parte anterior del quinto y como la correspondiente de la médula, con ligeras variantes. La mayor parte de sus neuroblastos, y sobre todo los colocados en su parte ventral interna, envían el axón hacia afuera para formar las raíces motrices de los nervios glosofaríngeo, vago y accesorio (fig. 28), de idéntica manera a como se constituyen las del trigémino y facial; unos cuantos intercalados en la parte externa de la columna emiten sus axones ventralmente, comportándose igual que los formadores del abducente, con la diferencia de que al acodarse se dirigen caudalmente, continuándose los más caudales con la primera raíz motriz medular, y contribuyendo a formar el hipogloso. Por delante se continúan con el rastro del abducente.

Además de esta columna motriz que dará origen a los núcleos motores somáticos y viscerales, existe como formación independiente, a nuestro parecer, el núcleo ventral motor del trigémino. En el sitio que las fibras motrices se incurvan para salir del bulbo se encuentra un grupo de neuroblastos, que envían sus axones hacia el ganglio con los del núcleo dorsal; estos neuroblastos, con un retículo muy desarrollado, se encuentran por dentro y por delante aparente de la raíz. Su evolución, bastante más avanzada que la del núcleo dorsal, cuando no se ha iniciado todavía la emigración de los neuroblastos de éste, y su colocación ya en el sitio que conservarán hasta en el adulto, nos hace creer que se trata de una formación independiente de la columna motriz dorsal.

Nervios sensitivos.—La masa ganglionar del *trigémino* se encuentra ya notablemente desenvuelta, dividida en tres porciones: oftálmica, maxilar y mandibular; en las tres se perciben numerosos neuroblastos bipolares, con un fino armazón neurofibrilar perfectamente impregnado. La porción periférica de cada rama alcanza al sitio de su distribución, donde

el ya robusto tronco da lugar a algunas ramitas cortas y plexiformes, y la parte central de todas ellas se reúnen para formar en el bulbo una robusta vía descendente que sólo alcanza todavía al neu-

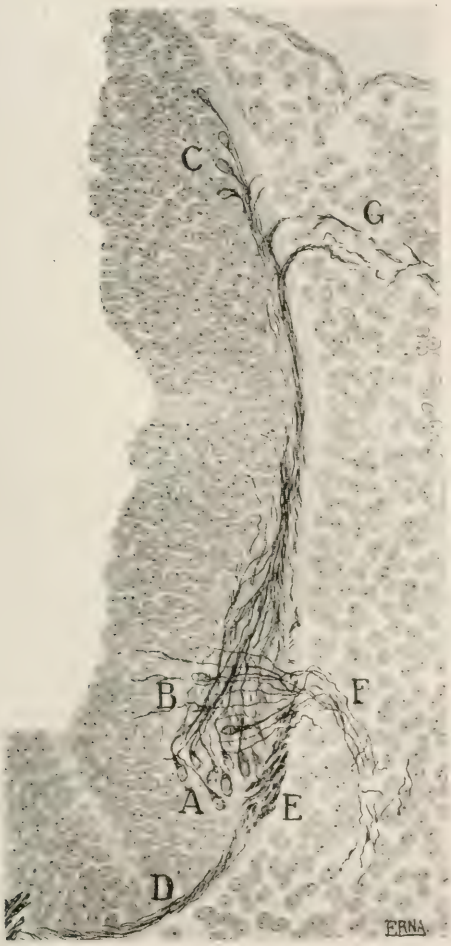


Fig. 28.—Embrión de 70-72 horas. Núcleo de origen del accesorio e hipogloso: *A*, neuroblastos del accesorio; *B*, neuroblastos de hipogloso; *C*, neuroblastos arciformes de la región alar; *D*, fibras comisurales; *E*, fascículo longitudinal; *F*, hipogloso; *G*, accesorio.

rómero segundo; en todo su trayecto longitudinal emite algunas fibras perpendiculares que se dirigen a la porción ependimiaria próxima, donde se diferencian los neuroblastos de la vía homolateral.

Los ganglios del intermediario de Wrisberg, o *porción sentitiva del facial*, y el acústico todavía son comunes, pero comienzan a separarse clara-

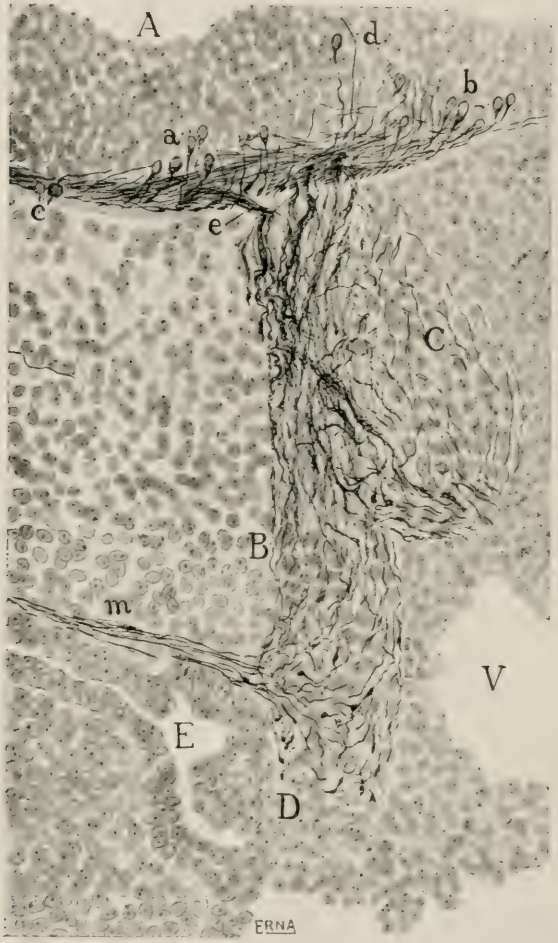


Fig. 29.—Embrión de 70-72 horas. Ganglio acústico facial: *A*, neurómero 3.°; *B*, porción ganglionar del intermediario; *C*, ídem íd. del acústico; *D*, placoda epibranquial del intermediario; *E*, bolsa branquial primera; *a*, neuroblastos homolaterales del núcleo sensitivo; *b*, neuroblastos arciformes de la región alar; *c*, neuroblastos intersticiales; *d*, fibra que se dirige al sitio en que se formará el fascículo solitario; *e*, fibras motoras; *m*, fibras que inician la cuerda del tambor; *v*, vaso.

mente por la parte más alejada del bulbo, apareciendo como las ramas divergentes de una gruesa Y. Como se ve en la figura 29, el facial marcha en línea recta desde la porción láterodorsal del neurómero tercero

hasta la parte más posterior de la bolsa branquial correspondiente; la mayor parte de este trayecto está ocupado por el ganglio resultante de la aglomeración de los elementos de la cresta neural que constituye el primitivo ganglio acústicofacial, y una buena cantidad de células derivadas de la placoda epibranquial, que a modo de grueso cordón rellenan todo el espacio existente entre el ganglio primitivo y la placoda. Dentro de esta compleja masa ganglionar se encuentran bastantes células diferenciadas, con evidente retículo y dos expansiones: la interna, que penetra en el bulbo en toda la altura del neurómero tercero y emite fibras para el grupo neuroblástico homolateral, donde cambia de dirección, haciéndose longitudinal. Algunas fibras del facial no se incurvan al penetrar, sino que se dirigen rectamente al través de la formación ependimiaria, hasta llegar alguna a la cavidad, comenzando a formar divisiones; constituyen la iniciación del fascículo solitario, que hasta el cuarto día no aparece claramente indicado. La otra expansión de los ganglioblastos marcha hacia la placoda, acabándose por macitas más o menos gruesas a distintas alturas. Las gruesas fibras del facial motor discurren por entre las células sensitivas, terminándose la mayor parte todavía dentro del ganglio, próximas a la placoda por mazas. Algunas fibras se reúnen en un tronquito que contornean la bolsa faríngea correspondiente y son la iniciación de la cuerda del tímpano. Las fibras que discurren por entre las células sensitivas exhiben con frecuencia en su trayecto fuertes engrosamientos y algunas alcazan al epitelio que reviste la placoda, pareciendo ensayar una ramificación.

La *porción acústica* del ganglio acústicofacial, más externa que la facial, está en contacto con la pared anterior del otocisto, que todavía presenta el aspecto de una voluminosa vesícula, aunque comienza a mostrar replegamientos en su interior. Contiene bastantes células bipolares; las expansiones centrales se suman al tronco acústicofacial, y al llegar al bulbo se hacen descendentes, aunque algunas parecen terminarse en torno de un grupo de neuroblastos de la porción alar inmediatos a la entrada del nervio, que producen axones para la vía longitudinal homo y contralateral, y que constituyen sin duda los primeros momentos de los núcleos del nervio vestibular. Las expansiones periféricas convergen hacia afuera en su mayoría, llegando algunas hasta el otocisto, en cuya pared epitelial penetran y se dividen, cuatro o cinco; otras se dirigen hacia adentro, abajo y atrás, contorneando alguna el otocisto hasta llegar a la iniciación del

repliegue formador del conducto semicircular posterior. Como se ve, encontramos aquí perfectamente marcadas las fibras exploradoras que señalan las dos porciones del futuro vestibular: la superior o anterior de Retzius, que formará las papilas del utrículo y los conductos semicirculares superior y horizontal, y la inferior o posterior, productora de la sacular y la del semicircular posterior. No encontramos indicios del nervio coclear.

El ganglio del *glosofaríngeo* se encuentra en un momento evolutivo muy semejante al del facial; presenta diferenciados numerosos ganglioblastos con la expansión interna, ingresando en el bulbo por la parte más caudal del neurómero quinto y la próxima del sexto, donde se hacen descendentes; la expansión periférica se prolonga hasta la placoda de la parte más posterior de la bolsa branquial segunda, por medio de una considerable masa de elementos procedentes de la misma placoda, y que rellenan todo el espacio existente entre el ganglio primitivo y la placoda epibranquial. También las fibras motoras se acaban por mazas gruesas, y en su trayecto tortuoso por entre las células ganglionares muestran, como el facial, engrosamientos importantes.

El *vago* llega a cada lado del intestino anterior hasta el arranque de los bronquios, teniendo en todo su trayecto, y especialmente en su terminación, aspecto plexiforme; el ganglio se halla próximo al cabo nervioso, y sólo se percibe un esbozo de placoda al nivel de la parte posterior de la bolsa faríngea que está en formación, pero sin que las fibras nerviosas se relacionen apenas con ella, a diferencia de lo que ocurre en el facial y en el glosofaríngeo. El ganglio posee buen número de células bipolares reticuladas, con las expansiones internas dirigidas al mielencéfalo; pero la mayor parte se terminan antes de llegar por macitas a diferentes alturas, y sólo consiguen penetrar algunas que se suman a la inicial vía descendente del glosofaríngeo.

Núcleo sensitivo.—Por detrás, y un poco hacia adentro de la raíz descendente que comienzan a formar los nervios mixtos, se diferencia un grupo de neuroblastos (fig. 29, *a*) que envía el axón a la superficie ventral del mismo lado, inmediatamente por dentro de la raíz. Bastantes axones se terminan antes de llegar a la superficie por una macita, otras en la misma superficie y algunos se han hecho ya longitudinales. Este grupo neuroblástico constituye la primera indicación del núcleo sensitivo, y en este momento aparece más claro al nivel del trigémino y facialacústico, que

son los más robustos; en la región del glosofaríngeo y vago, apenas se tropieza algún neuroblasto de este grupo.

Núcleos y vías de asociación del rombencéfalo.—En *dirección longitudinal*, por delante de la columna motriz, existe a cada lado un robusto haz de fibras gruesas: el fascículo longitudinal dorsal que trae del diencéfalo y mesencéfalo axones de las células tegmentales o reticulares, homolaterales en su mayor parte. Las células de origen se han engrosado notablemente y aparecen en la parte ventral de la formación ependimiaria por delante del arco que las fibras vísceromotoras describen en el bulbo, desde el núcleo de origen hasta el surco lateral; tienen un grueso armazón neurofibrilar, y ya son estrelladas o fusiformes. Desde el fascículo longitudinal dorsal hasta por fuera del origen de los nervios mixtos, por toda la superficie ventral, existen fibras longitudinales, también homolaterales la mayoría, más finas, formando un estrato discontinuo; están producidas por neuroblastos, que se diferencian en el límite de la formación ependimiaria en toda la superficie anterior, pero, preferentemente, por detrás y por dentro de la penetración de las fibras sensitivas como iniciación del núcleo sensitivo, y por fibras tectales directas.

En *dirección transversal* existe una corriente de axones poco numerosos aún, que parte de un grupo de neuroblastos que se diferencian por detrás y por fuera del origen aparente de los nervios mixtos (figs. 28 y 29, *b*), y formando haces arqueados de concavidad posterior se entremezclan con los vísceromotores, siguiendo la misma dirección, pero en sentido contrario marchan a línea media para hacerse longitudinales en el lado opuesto. En las proximidades de la línea media se encuentran las macitas terminales de muchas de estas fibras arqueadas, que todavía no han conseguido atravesarla.

En la figura 30 se halla fielmente reproducido un trozo del fascículo longitudinal, colocado en el surco exterior existente entre el pliegue medio y el motor; se ve con toda claridad cómo las fibras comisurales que llegan de la región dorsal pasan por entre las fibras del fascículo longitudinal posterior, se incurvan hacia adentro y adelante, terminándose por una gruesa maza que se encamina a la línea media. Muchas de las fibras del haz longitudinal son axones recién llegados que avanzan por entre las primitivas, terminadas también por mazas.

Médula.—En la médula podemos distinguir tres porciones: la cervical, la que corresponde al arranque de los brotes de las alas, y el resto.

La porción cervical muestra un robusto núcleo motor idéntico al de los dos últimos neurómeros del mielencéfalo, pero con la proporción de los neuroblastos radiculares anteriores y posteriores invertida; es decir, que así como en aquéllos los más numerosos eran los neuroblastos que enviaban el axón tangencialmente hacia afuera (facial, glosofaríngeo, vago y accesorio), buscando la salida del tubo neural por el surco de los nervios mixtos, en tanto que los del VI y XII pares, correspondientes a una raíz anterior, eran sólo unos cuantos entremezclados con aquéllos en la parte más externa del núcleo, en la médula cervical, la mayor parte de los neu-

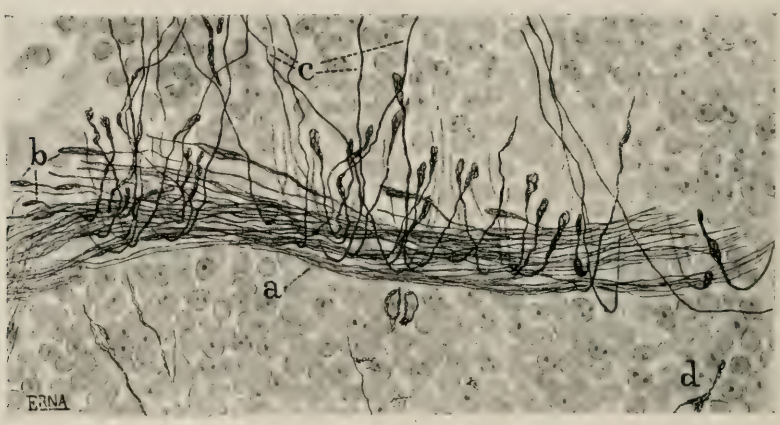


Fig. 30.—Embrión de 70-72 horas: *a*, fascículo longitudinal al nivel del metencéfalo; *b*, fibras descendentes que se acaban por mazas; *c*, fibras comisurales que vienen por fuera, se reflejan en el fasc. long. post. y se terminan por mazas dirigidas a la línea media; *d*, un neuroblasto del núcleo del patético.

roblastos emiten sus axones por la raíz anterior y solamente un pequeño grupo de los más internos manda tangencialmente sus axones en busca de la raíz posterior. Por ésta no llega todavía ninguna fibra sensitiva. En toda la zona marginal se diferencian neuroblastos funiculares directos y comisurales para la vía longitudinal del cordón anterior, única que se encuentra iniciada, pero que ya se señala, por contar a esta altura un buen número de fibras.

En la figura 31, *d*, se ha reproducido un hecho que hemos visto repetidamente: algunos axones radiculares de la raíz posterior emergen de la médula por un sitio intermedio entre ambas raíces y siguen por fuera de la médula un camino semejante a las demás radiculares de la misma naturaleza, hasta incorporarse a la raíz posterior, constituyendo un

caso más de los numerosísimos que encierra el desarrollo del sistema nervioso, de fibras que se extravían, pero, a pesar de todo, acaban por encontrar el camino apropiado como si fueran guiadas por una fuerza.

En la porción correspondiente a las alas, el número de radiculares motrices de la raíz anterior aumenta, siendo bastante gruesas las raíces; pero el de las radiculares motrices posteriores disminuye, y en cambio comienzan a aparecer las primeras radiculares sensitivas (figura 32); en cada raíz se sorprende de media a una docena de fibras que se terminan en contacto con la médula por un engrosamiento, o ya dentro de la médula, y algunas que desde la maza emiten una nueva fibra longitudinal intramedular. En las partes más caudales de esta región encontramos alguna raíz posterior con una sola fibra diferenciada.

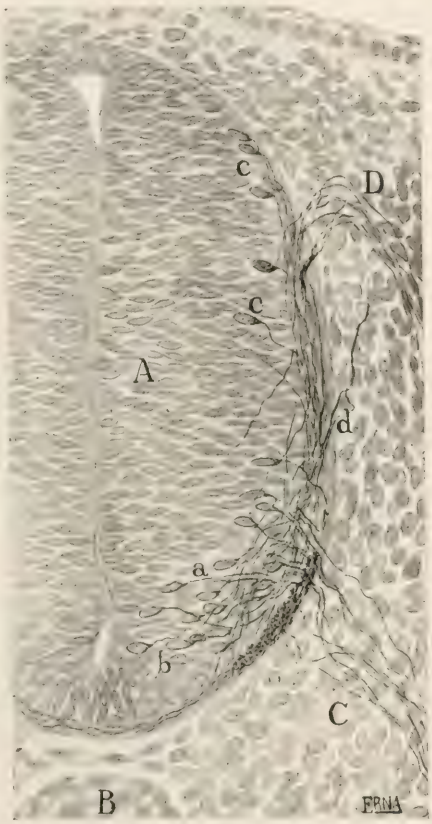


Fig. 31.—Embrión de 70-72 horas. Médula cérvicodorsal: *A*, médula; *B*, notocorda; *C*, raíz anterior; *D*, raíz posterior; *a*, neuroblastos motores de la raíz anterior; *b*, ídem íd. de la posterior; *c*, neuroblastos cordonales y comisurales; *d*, radiculares motrices posteriores que salen de la médula por un sitio intermedio entre las dos raíces.

En el resto de la médula no existen las radiculares motrices posteriores ni las sensitivas; las anteriores disminuyen, y quedan las funiculares y algunas comisurales, presentando un aspecto semejante al que tiene la médula cervical en el pollo de 48 horas.

En los cortes transversales, las raíces anteriores exhiben todavía un aspecto difuso, dividiéndose en las proximidades del miotomo en dos haces, uno más grande en dirección ventral, y otro dorsal, como si fuera en busca de las radiculares motrices posteriores. En la porción terminal, las fibras continúan formando un pequeño plexo. En los cortes longitudinales, según se representa en la

figura 33, las fibras nerviosas constitutivas de cada raíz anterior ocupan algo más de la mitad cefálica de cada somita, en tanto que la mitad caudal es de naturaleza mesenquimatosa puramente, y a medida que forma la vértebra va reduciendo el espacio correspondiente a la raíz.

En estos cortes longitudinales se ve claramente que el metamerismo de las raíces anteriores es secundario; al principio se forman los neuroblastos motores, en la médula lo mismo que en el bulbo, a todo lo largo, y las fibras marchan hacia el miotomo de una manera homogénea y difusa; después, a medida que se desarrolla el mesénquima vertebral en la mitad caudal de cada segmento, las radiculares motrices van quedando confinadas en la mitad cefálica.

Fig. 32.—Embrión de 70-72 horas. Llegada de las primeras fibras sensitivas a la médula al nivel de los mamelones iniciales de las alas: *a*, radiculares sensitivas; *b*, radiculares motrices posteriores; *c*, fibras cordonales y comisurales.

Simpático.—Según señaló Cajal [1], en el embrión de pollo de 72 horas comienza la diferenciación del simpático; como hemos indicado al describir el estado en que se encuentra la evolución del nervio motor ocular común (fig. 24, *C*), las fibras del haz interno de los dos en que se divide el cabo terminal del nervio, se dirigen hacia una agrupación de células, iniciación del ganglio ciliar; son las primeras células simpáticas diferenciadas en el pollo, exhibiendo un finísimo retículo argentófilo que envuelve todo el soma y una expansión gruesa o fina que se termina a poco trecho por una elegante macita; algunas se muestran bipolares. Estas células yacen entre otras no diferenciadas y que deben ser simpáticas también. Entre las células todavía se encuentran pocas fibras del motor ocular.

Fuera de este grupo ciliar se encuentran neuronas simpáticas en diferenciación neurofibrilar, por detrás y ambos lados de la aorta; por detrás, y en torno del arranque de cada una de las arterias segmentales, se ve una pequeña aglomeración de elementos indiferenciados, a veces enlazados los dos de la misma altura por un rastro de celulas y por otras de la aorta; en

[1] S. Ramón y Cajal: *Génesis de las fibras nerviosas en el embrión y observaciones contrarias a la teoría catenaria.* Trab. del Lab. de invest. biológicas, tomo IV, 1905.

cada una de estas aglomeraciones se ve un grupito de cuatro o seis neuronas simpáticas que tienen una forma semejante a la de las células ciliares y un retículo más fino si cabe. Entre estas neuronas simpáticas no se ve todavía fibra alguna, pues las expansiones celulares son todavía cortí-

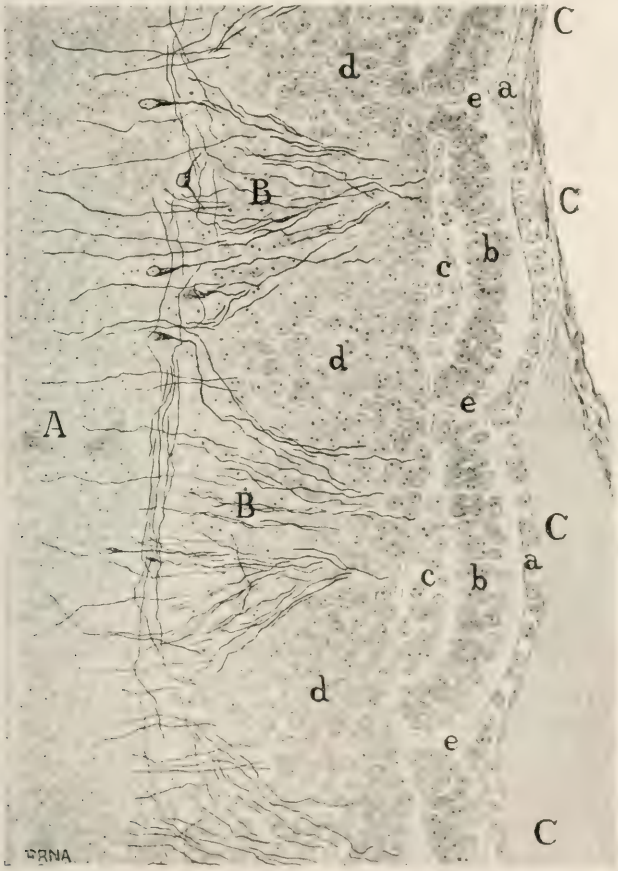


Fig. 33.—Embrión de 70-72 horas. Corte longitudinal de la médula: *A*, médula; *B*, raíces anteriores; *C*, somitas; *a*, epidermis; *b*, dermatomo; *c*, miotomo; *d*, esclerotomo; *e*, fisura intersomítica.

simas, y los axones de las raíces anteriores, aunque ya próximos, no llegan aún al territorio que pudiéramos llamar ganglionar. En dirección caudal, el número de células diferenciadas en cada grupito disminuye, al mismo tiempo que el retículo adquiere finura tal, que cuesta trabajo resolverlo bien aun con los apocromáticos de inmersión. Entre las neuronas

con una o dos expansiones encontramos algunas todavía sin expansiones, que ya muestran el finísimo retículo envolviendo el núcleo por todos los lados, distinguiéndose algo por este carácter de las demás neuronas que, como es sabido, desde los trabajos de Held y Cajal comienzan a mostrar el retículo en un punto del soma, donde después se formará la primera expansión, o sea el axón.

Fuera de estos puntos, no encontramos diferenciaciones neurofibrilares simpáticas en ningún otro punto.

Embriones de 4 días.

La limitación de espacio hace imposible el que vayamos describiendo con todo detalle las formaciones que aparecen desde las 72 horas en adelante; en otro lugar completaremos este trabajo, circunscribiéndonos por ahora a indicar los hechos más interesantes.

En el prosencéfalo continúa la diferenciación del estriado y del área olfatoria, dibujándose ya en su límite con el diencéfalo la comisura anterior. La vía estríotalámica se va robusteciendo.

El núcleo diencefálico originario de la gran vía longitudinal dorsal se dispersa, y sus células, de gran tamaño y ya de forma bipolar o estrellada, se encuentran separadas en medio de una formación reticular. Los neuroblastos diencefálicos de la porción alar han aumentado notablemente en número, apareciendo envuelto el diencéfalo en una capa de robustos neuroblastos que envían el axón a la vía longitudinal. La comisura transversa aumenta en fibras; se ha iniciado el quiasma y la cinta óptica que, por ahora, se superpone por completo con las fibras de la comisura.

El quiasma se inicia en las primeras horas del cuarto día; a los tres días y medio cruza la línea media un fasciculito de fibras de cada lado, y al comienzo del quinto día el quiasma es bastante robusto, aunque sus fibras todavía no están apretadas, como ocurre después. Una vez que las fibras han atravesado el quiasma, progresan con extraordinaria rapidez, ascendiendo rápidamente hacia la parte dorsal del diencéfalo y del mesencéfalo, acompañando a las fibras de la comisura transversa; pero de cuando en cuando se sorprenden cerca del quiasma mazas terminales de fibras.

Comienza a señalarse la habénula y el fascículo habénulopeduncular, y en la parte posterior del hipotálamo, por debajo de la vía longitudinal, se inicia una aglomeración celular que por su situación debe corresponder al cuerpo mamilar.

La evolución del techo mesencefálico avanza rápidamente, y numerosos axones descienden a la base, para formar los haces tectales, cruzándose muchos de ellos en la línea media antes de hacerse longitudinales. En la figura 23 del embrión de 72 horas se ve que sólo alguna que otra

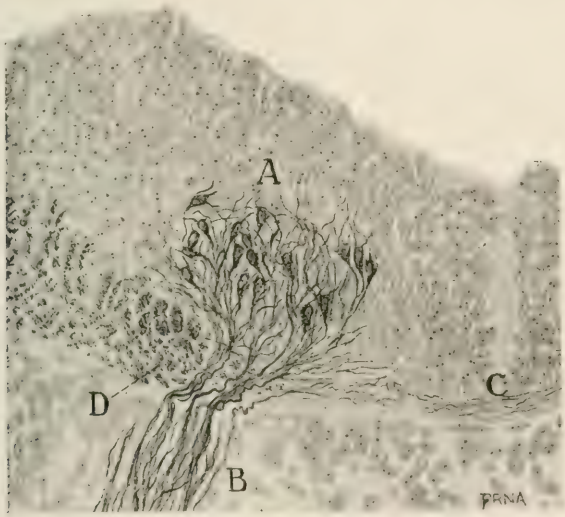


Fig. 34.—Embrión de 96 horas. Núcleo del motor ocular común: *A*, núcleo; *B*, nervio; *C*, fibras tectales cruzadas; *D*, fascículo longitudinal posterior.

fibra cruzaba la línea media; al final del cuarto día, la vía cruzada es robustísima, existiendo muchísimas fibras comisurales a todo lo largo de la base mesencefálica.

En el metencéfalo se ha verificado la soldadura de los repliegues del istmo y se ha constituído la decusación del patético, que emerge del tubo neural, dispersándose sus fibras por el mesénquima en dirección de la parte alta del globo ocular.

Comienzan a borrarse los neurómeros del mielencéfalo, pero todavía en los cortes longitudinales se dibujan las depresiones ondeadas del ventrículo, por la aglomeración de fibras, en los sitios correspondientes a los surcos que los separaban.

Los núcleos motores, somáticos y viscerales, de la columna dorsal se van robusteciendo y presentando neuroblastos cada vez más gruesos; pero no ha comenzado la emigración. Las fibras motrices destacan de las sensitivas y de asociación, por su gran robustez.

El núcleo ventral del trigémino muestra células tan grandes como las de la formación reticular o tegmental y también estrelladas.

El grupo neuroblástico productor de los axones arciformes comisura-

Fig. 35.—Embrión de 96 horas. Núcleo motor de origen de los pares VII y IX: *A*, neuroblastos para el VI par; *B*, ídem íd. para el IX; *C*, comisura; *D*, fascículo longitudinal posterior; *E*, fibras tectales directas y cruzadas y cordonales; *F*, ascendente; *H*, células intersticiales o tegmentales; *I*, célula motriz que está excepcionalmente emigrada.

les que vimos diferenciarse en la parte más externa de la lámina alar es bastante rico en células, aunque los axones aparecen finísimos (fig. 36). Los haces que forman siguen en sentido inverso el mismo camino que las fibras vísceromotoras, diferenciándose perfectamente de aquéllas por su mayor finura.

Como los ganglios sensitivos han progresado notablemente, el número de fibras que penetran en el bulbo ya es grande, formándose al nivel de los cuatro nervios trigémino, facialacústico, glosofaríngeo y vago una robusta vía descendente en su mayor parte, sobre todo de los dos pri-

meros; según se ve en la figura 36, las fibras que proceden del intermediario y del vestibular atraviesan la masa de fibras descendentes que formaron las fibras que penetran por sitios más altos. De toda la longitud de las vías descendentes salen fibritas en dirección anteroposterior que se terminan a poco trecho en el rudimentario núcleo sensitivo. Este se

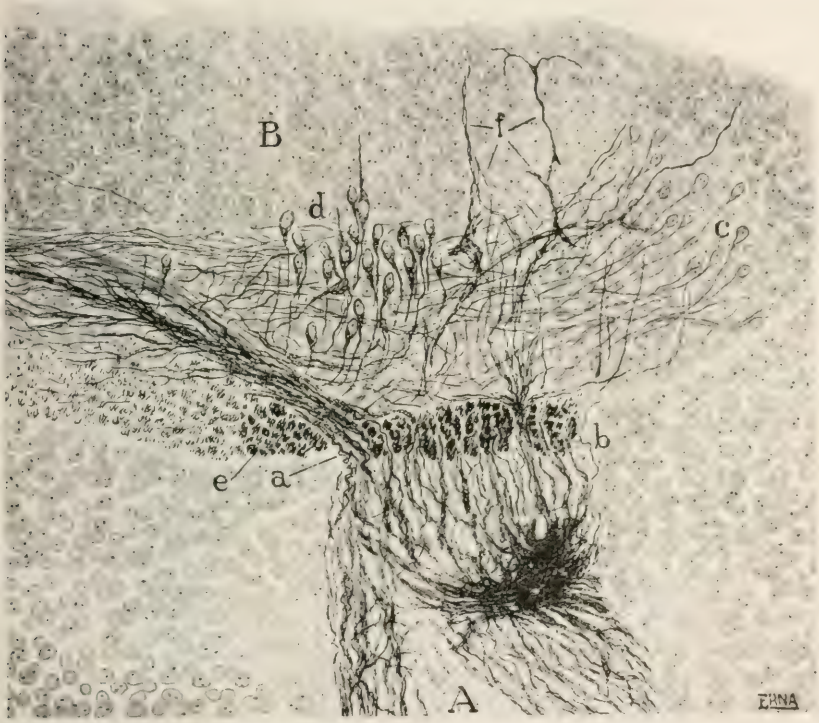


Fig. 36.—Embrión de 96 horas. Entrada del facial y el vestibular: *A*, ganglio; *B*, bulbo; *a*, radiculares motrices; *b*, raíz descendente del trigémino intermediario y vestibular; *c*, neuroblastos de axón arciforme finísimo de la región alar; *d*, neuroblastos de la columna sensitiva de los nervios mixtos; *e*, vía central homolateral que forma sus axones; *f*, fibras que inician el fascículo solitario.

encuentra constituído por numerosos neuroblastos, todavía colocados en el margen de la formación ependimiaria, orientados en su mayoría de atrás a adelante y sin haber comenzado a emigrar de su primitivo yacimiento. Los axones que emiten se hacen longitudinales por dentro de la raíz descendente, en el mismo lado.

Otra interesante novedad que muestran las vías sensitivas en este

momento es la aparición de un esbozo de fascículo solitario. En la fase anterior señalamos la presencia de alguna fibra que habiendo penetrado por la raíz sensitiva marchaba resueltamente en dirección dorsal hasta

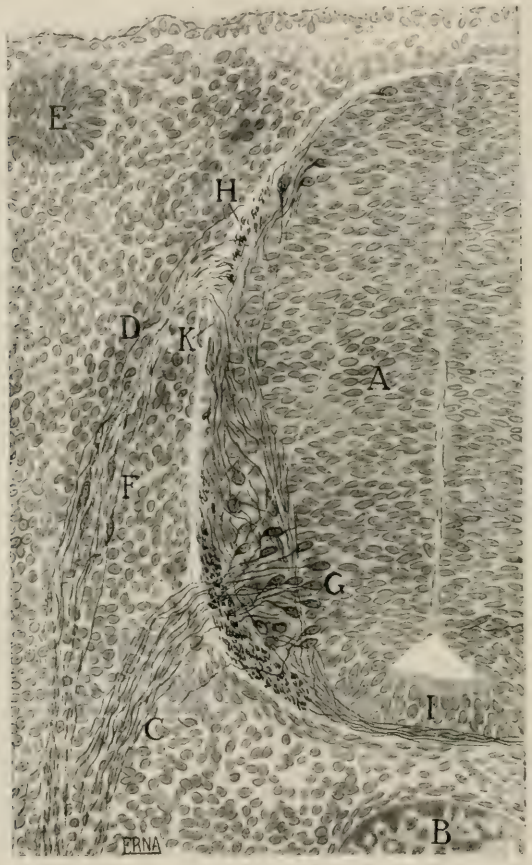


Fig. 37.—Embrión de 96 horas. Médula cérvicodorsal: *A*, médula; *B*, notocorda; *C*, raíz anterior; *D*, raíz posterior; *E*, ángulo posterior del somita; *F*, ganglio raquídeo; *G*, neuroblastos motores; *H*, haz oval de His; *I*, comisura; *K*, radiculares motores posteriores.

casi alcanzar la cavidad del epéndimo; a los cuatro días, el número de fibras que se comportan de este modo es mayor (fig. 36, *f*), pero además de éstas, que desde que entran en el bulbo marchan hacia atrás, existen otras que proceden de todo el transcurso de la raíz descendente y se comportan lo mismo que aquéllas. Unas y otras se caracterizan por su

robustez e intensa impregnación por la plata, y aunque, indudablemente, son objeto de una orientación ventrodorsal, parece que una vez alcanzado un punto en la marcha, que no es el mismo para todas las fibras, pierden esta acción orientadora y se encuentran indecisas; algunas se acodan y se hacen descendentes, otras se dividen en dos ramas al nivel de un engrosamiento o sin él, que se hacen también longitudinales; pero con mucha frecuencia las fibras acodadas, divididas o no, se dirigen a la entrada del nervio, vuelven a cambiar de dirección, se buscan unas a otras, forman pequeños haces, y muestran cierta tendencia a formar plexo. Algunas fibras llegan hasta la cavidad del ventrículo, otras cambian de dirección al llegar a la formación celular ependimiaria, pero la mayor parte lo hace dentro de esta formación a distintos niveles. Las fibras para el fascículo solitario aparecen en el facial, glosofaríngeo y vago, siendo ya más numerosas en los dos últimos, encontrándose algunas fibras reunidas ya en haces descendentes en mitad de la formación ependimiaria.

En la médula se señala el haz oval de His formado por las fibras longitudinales, originadas por las radiculares sensitivas que comenzaron a penetrar en el embrión de 70-72 horas. Claro es que esto se refiere sobre todo a la porción cérvicodorsal, porque a medida que descendemos va disminuyendo en importancia el haz oval y en las partes más inferiores todavía están penetrando las primeras radiculares.

El ganglio ciliar del simpático ha progresado notablemente, y en la cadena dorsal existe a cada lado de la aorta una serie de pequeños ganglios, constituídos por células fusiformes o estrelladas con expansiones más o menos largas, pero que casi no traspasan los límites de cada agrupación, terminadas en macitas; el enlace de unas aglomeraciones y otras se hace por un cordón de células indiferenciadas, y aún no llegan a ellas sino muy raramente las fibras de la raíz anterior. Es interesante llamar la atención sobre el hecho observado ya por His (jun.) de la íntima relación de los elementos simpáticos con los vasos, pues los ganglios de la cadena, según haremos observar en otro trabajo sobre el desarrollo del simpático que tenemos en preparación, no se forman en relación con las raíces medulares, aunque haya cierta coincidencia, existiendo, en cambio, una adaptación perfecta al arranque de los vasos segmentales.

Consideraciones generales.

Aun cuando debiéramos suspender toda consideración de carácter general hasta que publiquemos la totalidad de nuestras observaciones sobre la evolución de las vías nerviosas, creemos que los hechos que acabamos de describir nos autorizan a adelantar algunas conjeturas y a sentar algunas conclusiones que vienen en apoyo de estudios anteriores.

1.ª Las primeras neuronas que se diferencian en el embrión del pollo son las productoras del fascículo longitudinal dorsal, o sean las del *nucleus motorius tegmenti*, de Edinger, que comprende desde el núcleo *intersticial* de Cajal, origen más frontal al nivel del diencéfalo, hasta el cordón anterolateral de la médula, pasando por los núcleos intersticiales de la médula oblongada. Esta larga vía longitudinal tiene un comienzo simultáneo en el diencéfalo y en el mielencéfalo y parte más frontal de la médula en la segunda mitad del segundo día de la incubación.

2.ª Nuestras observaciones demuestran, de acuerdo con Bok, que todos los núcleos motores, sean somáticos o viscerales, tienen un origen común en la columna nuclear que, desde el mesencéfalo a la médula, se desenvuelve en contacto con el fascículo longitudinal posterior, a partir de las últimas horas del segundo día; es más, en varios puntos del bulbo se forman a la par neuronas para un nervio somático y otro visceral, el facial y el VI par, por ejemplo, y esto mismo ocurre a todo lo largo de la médula. En tales sitios de formación conjunta de neuronas somato y vísceromotoras éstas se encuentran de preferencia por dentro de aquéllas; pero en el bulbo es más precoz el desarrollo de las viscerales, y en la médula de las somáticas.

3.ª Los primeros núcleos motores que se forman son el motor ocular común, el trigémino y los radiculares anteriores o somáticos de la médula; los de los pares IV, VI y XII aparecen bastantes horas después. Los viscerales de los pares VII, IX, X y XI, en el mismo orden que los arcos que han de inervar. La emigración de las neuronas viscerales hacia el sitio que ocuparan en el aduito no comienza hasta el cuarto día.

4.ª El núcleo ventral del V par parece constituir una excepción dentro de los núcleos de los nervios motores, pues le hemos visto al lado de la emergencia del nervio desde los primeros momentos.

5.ª Así como en la columna tegmental y vía longitudinal dorsal

parecen existir dos centros de desarrollo, el anterior, diencefálico, y e posterior, mielencefálico, en la columna motriz existen otros dos un poco retrasados con relación a los anteriores, uno anterior, mesencefálico, y otro posterior en la parte más alta de la médula; la evolución desciende a partir de estos dos centros, con la diferencia de que en el trayecto superior el descenso es rapidísimo, menos de 24 horas, y en el medular pasa de dos días, existiendo bastantes horas de diferencia en la aparición de los distintos elementos.

6.ª Es muy verosímil que el desarrollo de la columna motriz esté en relación inmediata con la evolución del fascículo longitudinal posterior, según suponen Bok y Kappers; pero creemos que el camino del axón debe estar condicionado por el desarrollo de los órganos, que han de ser inervados, y por la formación de los ganglios. Se explica perfectamente que por la influencia del fascículo longitudinal dorsal los neuroblastos próximos se diferencien, y surja la columna motora; ¿pero sería esto suficiente para aclarar el por qué los axones de un mismo grupo, facial y abducente, abducente y glosofaríngeo, accesorio e hipogloso y todos los de la médula marchan unos hacia afuera (viscerales) y otros ventralmente (somáticos)? Las somitas y los ganglios parecen constituir potentes centros de atracción para los axones de las neuronas motrices, y se dirigirán a uno u otro según cual sea el predominante en el momento en que se desarrolla la neurona correspondiente.

7.ª Los ganglios sensitivos de los nervios craneales se desarrollan de un modo sucesivo en sentido descendente, desde el final del segundo día, constituyendo el elemento más importante las células procedentes de la cresta neural; en el ganglio del trigémino, la placoda epibranquial debe ser muy precoz y de escasa importancia; nosotros no la hemos visto con claridad en las buenas series que poseemos; adquieren un gran relieve las del intermediario y del glosofaríngeo, y vuelve a perder importancia la del vago, aunque ya es perceptible en nuestras preparaciones. Sin querer resolver por ahora la influencia que en la formación de los ganglios del pollo tengan las placodas epibranquiales, parécenos que los elementos ganglionares auténticos proceden de la cresta neural, en tanto que las placodas deben tener a su cargo la formación de otros factores relacionados con los puramente nerviosos.

8.ª Con el desenvolvimiento de los ganglios debe coincidir el de la porción alar de la base del tubo neural. En los primeros momentos pare-

ce dominar el crecimiento longitudinal, produciéndose el primitivo fascículo longitudinal posterior, que servirá de tutor a todas las demás vías longitudinales, las cuales se irán colocando por delante y por fuera de ella a medida que se producen; después se produce un crecimiento transversal a todo lo largo de los centros nerviosos, apareciendo, a la par que las vías motoras viscerales, la mayor parte de las fibras comisurales, que, procedentes de los neuroblastos de la región alar, cruzan toda la base de fuera adentro, atraviesan la línea media y se hacen longitudinales en el lado opuesto. La aparición de las fibras comisurales es más prematura en él bulbo y en la médula que en los demás centros. Quizá el notable desarrollo que la porción alar toma en el metencéfalo, y sobre todo en el istmo, contribuya a dirigir la marcha de los axones del IV par hacia atrás y arriba, realizándose la decusación cuando se verifica la soldadura de los dos repliegues, momento en el que las fibras continúan la dirección que traían, pasando la línea media y saliendo por el lado opuesto.

9.ª La comisura diencefálica primitiva, supraóptica ventral o de Gudden, por la flexura cefálica del tubo neural se forma en la prolongación por delante de la gran vía longitudinal, de manera que el tractus estríotalámico parece en estos primeros momentos una bifurcación hacia adelante y arriba. Esta comisura, que cruza la línea media por delante de la porción inferior de la implantación de los pedículos ópticos, sirve de tutor a las fibras ópticas cuando llegan desde la retina, conduciéndolas hasta el mesencéfalo, después de pasar por la parte del diencéfalo que formará más tarde los cuerpos geniculados. Es posible que, como en la decusación del patético, contribuya al cruce de las fibras ópticas la dirección con que llegan a la decusación.

10. A los núcleos tegmentales intersticiales, homolaterales preferentemente, que contribuyen a la formación del fascículo longitudinal posterior, siguen los alares o comisurales; después, en toda la superficie ventral del mielencéfalo se diferencian neuroblastos homolaterales, cuyos axones se hacen longitudinales en la superficie ventral entre el fascículo longitudinal posterior y el surco de los nervios mixtos. Por detrás de éste se condensan en un núcleo perfectamente señalado que constituye el origen del núcleo sensitivo.

CORRELAZIONE NERVOSA E CORRELAZIONE UMORALE

PER

ERNESTO LUGARO

Professore di Clinica psichiatrica nella Università di Torino.

L'armonia anatomica e funzionale necessaria alla vita si raggiunge e si mantiene mercè le azioni che le diverse parti dell'organismo esercitano a distanza le une sulle altre. Queste azioni si sogliono distinguere in due categorie: quelle che si svolgono pel tramite degli elementi nervosi (correlazioni nervose) e quelle che avvengono per mezzo di sostanze chimiche elaborate dalle cellule, specialmente nelle glandule a secrezione interna, e versate nel torrente circolatorio (correlazioni umorali).

La distinzione sembra a prima vista nettissima, tale da non permettere nè confusioni nè passaggi. Le correlazioni nervose consisterebbero in un trasporto d'energia per mezzo di conduttori isolati; le correlazioni chimiche in un trasporto di materiali che, se pure sono destinati a provocare reazioni localizzate ed elettive, debbono prima necessariamente spandersi per tutto l'organismo.

Eppure, se s'approfondisce l'analisi, è giocoforza riconoscere che sotto quest'apparente diversità si nascondono analogie così intime e significative, da far passare in second'ordine le differenze. Da un punto di vista biologico generale è interessante e potrà essere utile chiarire le differenze e le somiglianze fra questi due tipi di processi.

Le correlazioni nervose avvengono per mezzo dei neuroni. I neuroni sono dei conduttori d'energia. Nella fibra nervosa, la conduzione avviene verosimilmente per un processo fisico-chimico associato a modificazioni chimiche reversibili, e perciò con un dispendio chimico minimo o nullo. E poichè tra la fibra e la cellula da cui essa nasce c'è una continuità strutturale evidente, non c'è ragione alcuna per ritenere che nei corpi cellulari e nei dendriti la conduzione avvenga per un processo diverso che nell'axone.

È pure assai probabile che questo processo di conduzione sia indifferente, non solo dal punto di vista della direzione, ma anche da quello della specificità cellulare; o per lo meno, se differenze vi sono (più d'indole quantitativa che qualitativa) fra le diverse categorie di fibre, queste differenze non sono neppur lontanamente paragonabili alle delicatissime diversità funzionali fra i diversi sistemi di neuroni.

Partendo da questi presupposti, sono state messe innanzi diverse dottrine che considerano il sistema nervoso come un complesso di conduttori: continuo, secondo gl'impenitenti avversari della teoria dei neuroni, o discontinuo, secondo i neuronisti. In quest'ultimo caso le articolazioni interneuroniche funzionerebbero da interruttori o da commutatori.

Ma l'insufficienza di queste dottrine è palese. Invano si cercherebbe di spiegare con esse tutto quell'insieme di fatti fisiologici che ha condotto alla concezione dell' «energia specifica» dei nervi. Oggi più che mai noi abbiamo ragione d'esser convinti che, se pure il processo di conduzione è indifferente nell'interno di ciascun neurone, ogni neurone o—se si vuole—ogni categoria di neuroni spiega attività specifiche, per cui è sensibile a certi stimoli adeguati e non ad altri, ed esercita sugli altri neuroni o sugli elementi muscolari o ghiandolari certe azioni altrettanto specifiche. I neuroni—o per lo meno i diversi sistemi di neuroni—sono insostituibili gli uni agli altri, non solo per la loro sede e i loro nessi spaziali, ma anche per la loro specificità. E questa specificità non si può spiegare con processi di conduzione indifferente e uguale dappertutto. Essa esige l'intervento di processi chimici specificamente differenti, e la sede di questi processi dev'essere là dove il neurone riceve gli stimoli dall'ambiente esterno o da altri neuroni, e là dove il neurone agisce su altri neuroni o su elementi muscolari o ghiandolari; negli organi ricettivi, dunque, e nelle terminazioni axoniche.

Il semplice fatto d'una trasmissione energetica da un neurone all'altro si potrebbe spiegare con l'intervento di speciali processi fisico-chimici a livello delle articolazioni neuroniche (1, 2). Ma il carattere specifico delle azioni neuroniche non si spiega se non s'ammette che questi processi fisico-chimici siano accompagnati da processi chimici, che mettono in libertà particolari sostanze stimolatrici, specie di secrezione delle terminazioni axoniche, dotate di caratteri specifici in ciascun ordine di neuroni (3, 4). Questa ipotesi trova il suo complemento in quella di Langley, dell'esistenza di particolari «sostanze ricettive» che renderebbero sensibili

agli stimoli i protoplasmi dei neuroni o d'altri elementi che subiscono azioni nervose (5). Il processo di trasmissione interneuronica, come pure il processo analogo per cui le terminazioni nervose agiscono sui muscoli o sulle ghiandole, avverrebbe appunto per una reazione specifica del secreto delle terminazioni axoniche sulle sostanze ricettive. Quest'ipotesi chimica trova forte sostegno negl'innumerevoli fatti che dimostrano come la sede elettiva di numerosissimi tossici o farmaci sia appunto l'articolazione interneuronica o la terminazione periferica delle fibre centrifughe.

Ciò posto, appare evidente l'analogia che vi è fra l'azione d'un neurone e quella d'un elemento secretore d'una glandula endocrina. Si tratta sempre d'una secrezione che si trasporta (a distanza microscopica nel primo caso, e a grande distanza nel secondo) per andare a stimolare altri elementi cellulari agendo specificamente su particolari sostanze ricettive in questi contenute.

Considerando appunto come agiscano gli elementi cromaffini delle capsule surrenali, per mezzo del loro secreto specifico, l'adrenalina, sugli elementi muscolari; come ci sia un'intima affinità fra questi elementi cromaffini ed i neuroni del simpatico; e tenendo presente il suesposto meccanismo chimico delle trasmissioni nervose, Fano (6) ha pensato che «il corpo cromaffine offra l'immagine ingigantita della trasmissione di un ecctamento da un conduttore nervoso a un materiale contrattile per mezzo di uno stimolo chimico elaborato da un particolare organo intermediario: il corpo cromaffine appunto. E invero la stimolazione delle fibre simpatiche che lo innervano provoca la secrezione di quel composto molto attivo, l'adrenalina, che, portata in circolo, determina fra gli altri fatti una grande costrizione vasale, in altre parole la contrazione contemporanea o quasi di un numero immenso di cellule muscolari lisce». «Il corpo cromaffine, nei suoi rapporti cogli elementi contrattili, sarebbe perciò un enorme apparecchio di congiunzione fra il sistema simpatico e innumerevoli elementi muscolari; la sola differenza, a noi nota, che lo distingue dalle placche terminali ordinarie si è che esso agisce a distanza con l'intermediario della corrente sanguigna.»

L'analogia fisiologica rilevata da Fano è innegabile, sicura. Una rettifica merita invece il paragone anatomico degli elementi cromaffini con le placche motrici, rettifica che per altro rende più nitida e persuasiva l'analogia. Non ad organi terminali, non a placche motrici vanno paragonati gli elementi cellulari cromaffini, ma ad interi neuroni. Neuroni in cui

l'apparato ricettivo sarebbe ridotto al minimo, alla semplice connessione con una piccolissima terminazione simpatica, neuroni in cui sarebbe ridotto a nulla l'insieme di espansioni dendritiche ed axoniche che noi siamo abituati a vedere nei consueti neuroni, e avrebbe invece sviluppo massimo, tale da mascherare ogni altro carattere anatomico, l'organo secretorio, analogo alla terminazione axonica. E lo stesso può dirsi d'ogni altra cellula di glandule a secrezione interna, poichè tutte le glandule a secrezione interna ricevono terminazioni nervose ed agiscono sotto lo stimolo di queste.

L'analogia s'avvalora per parecchie altre ragioni. Le correlazioni nervose si svolgerebbero per mezzo di azioni eccitatrici, inibitrici, trofiche e direttrici dello sviluppo. Sono precisamente le stesse azioni che s'attribuiscono ai secreti delle glandule a secrezione interna. E tutte queste azioni si riducono ad un denominatore comune, ad influenze sul ricambio materiale degli elementi cellulari. E non è da trascurare il fatto che agli ormoni s'attribuisce sempre più un meccanismo d'azione che li ravvicina alle secrezioni delle estremità axoniche. Anche per essi s'ammette—malgrado la diffusione che subiscono nel torrente circolatorio—un'azione elettiva; e quest'azione elettiva si manifesterebbe a livello di speciali terminazioni nervose e sopra speciali sostanze ricettive. Per giunta, le azioni ormoniche e le azioni nervose s'intrecciano e s'ingranano intimamente: può darsi che vi siano ormoni che agiscano direttamente sugli elementi cellulari ai quali sono destinati, ma aumenta sempre più il numero di fatti che dimostrano invece azioni indirette con l'intermedio di elementi nervosi. Oggi anzi si tende a schematizzare tutte le azioni ormoniche come azioni toniche su sezioni diverse e antagoniste del sistema nervoso vegetativo.

Di fronte alle moderne vedute sulla regolazione ormonica della nutrizione e dello sviluppo, la funzione trofica e regolatrice del sistema nervoso ha perso terreno nell'opinione dei fisiologi; ed oggi si tende a svalutarla. Su certi tessuti connettivi l'influenza del sistema nervoso non è dimostrata e forse è nulla; su altri tessuti, come il muscolare, l'influenza nervosa costituisce un complemento utile e fors'anche necessario ad ottenere uno sviluppo florido e compiuto, e tuttavia questi tessuti, anche se sottratti ad ogni influenza nervosa, sono capaci di fare per conto proprio correttamente gran parte della strada che hanno da percorrere nel loro sviluppo.

Si noti per altro che lo stesso si potrebbe dire delle azioni ormoniche. Quando per il difetto di certi ormoni, per esempio degli ormoni tiroidei, si ha un imponente ritardo dello sviluppo somatico, non è a dire che gli elementi cellulari non finiscano col raggiungere in gran parte il loro compiuto sviluppo ed un tipo pressochè normale; e ad ogni modo tutti quanti conservano la loro potenzialità di sviluppo corretto, sicchè se anche dopo parecchi anni di penuria ormonica interviene la cura adatta, lo sviluppo riprende con una celerità di gran lunga superiore a quella dello sviluppo normale.

Agli ormoni, come agli stimoli nervosi, non si può attribuire che una funzione stimolatrice od inibitrice del ricambio. E giustamente Pende (7) sintetizza in quest'azione anabolica o catabolica tutte le funzioni attribuite ai secreti specifici delle ghiandole endocrine. Le vere direttive dello sviluppo, le direttive ereditarie, in virtù delle quali ogni elemento cellulare raggiunge il tipo proprio in genere e quello della specie biologica cui appartiene in particolare, sono insite negli elementi cellulari stessi. E appunto perciò le azioni ormoniche, specifiche rispetto agli organi, non sono punto specifiche rispetto alla specie biologica, e così la tiroide di pecora guarisce il mixedema dell'uomo, e il testicolo di maiale ridà i caratteri sessuali secondari ad un cappone.

A che si riduce allora la differenza fondamentale fra correlazioni nervose e correlazioni umorali? Secondo Fano (6), è come se le coordinazioni umorali fossero «un mezzo di coordinazione rimasto in condizioni primordiali, mentre quello nervoso rappresenterebbe uno stadio immensamente più progredito nei meccanismi associativi». «Ove è necessaria la trasmissione rapida e localizzata di uno stimolo, come negli atti volontari o automatici o in moltissime reazioni riflesse, ivi sono usati esclusivamente i meccanismi nervosi... Dove invece l'azione nervosa si esercita o su tutto un distretto organico o su manifestazioni funzionali di carattere generale, sarebbe inutile la rapidità e dannosa la localizzazione dello stimolo. In questi casi il sistema nervoso assume come intermediari... gli apparecchi a secrezione interna...» Adattamento dunque, pel sistema nervoso, a portare nel miglior modo stimoli a distanza con prontezza e con localizzazione precisa. Si potrebbe anche aggiungere: enorme differenziamento nella specificità degli stimoli nervosi e delle sostanze recettive locali, differenziamento che renderebbe estremamente disadatto uno stimolo diffuso per raggiungere un effetto rigorosissimamente locale. Anche gli

ormoni esercitano azioni specifiche e spesso circoscritte, ma non c'è paragone fra la limitazione d'effetti d'un ormone che eccita o inibisce tutto un sistema d'elementi nervosi o muscolari o ghiandolari e quella d'un neurone che eccita o inibisce in un ámbito rigorosamente microscopico gli elementi coi quali viene a trovarsi in rapporti d'immediata contiguità.

E tuttavia, anche a questa distinzione occorre mettere delle riserve che stringono ancora più i nessi fra correlazione nervosa e correlazione umorale.

Anche gli elementi nervosi, almeno in certe condizioni, sono capaci d'esercitare azioni a distanza senza l'intermedio di conduttori. Non s'accenna qui soltanto a quegli elementi che pur avendo una morfologia neuronica hanno probabilmente anche una funzione secretoria, come gli elementi del lobo nervoso dell'ipofisi. Durante lo sviluppo, tutti gli elementi nervosi debbono essere capaci d'esercitare azioni chimiche a distanza. L'ipotesi del neurotropismo embrionale, messa inanzi da Cajal (8), è sempre la sola che ci spieghi in modo plausibile e conforme alla biologia cellulare l'instradarsi delle vie nervose che si sviluppano in senso cellulifugo dai rispettivi neuroblasti. E nell'adulto si deve verosimilmente a consimili azioni neurotropiche quel minuto riadattamento delle connessioni interneuroniche che accompagna l'esercizio funzionale ed al quale si debbono i perfezionamenti della funzione (9).

Ma v'è di più. Ad azioni analoghe a distanza e per via chimica fra neuroni funzionanti si può attribuire una capacità modificatrice delle strutture nell'individuo e nella specie. Io ho sostenuto che ammettendo un'azione neurotropica reciproca fra neuroni funzionanti simultaneamente o a breve distanza di tempo, sì che tali neuroni tendano a mettersi in connessione reciproca, si può spiegare per una serie di deduzioni lo sviuppo filogenetico del sistema nervoso e il progressivo complicarsi delle sue funzioni, che per uno svolgimento quasi fatale dà luogo ai reflessi, agl'istinti, alle emozioni, all'intelligenza, alle manifestazioni morali ed estetiche (1, 10). Certamente anche qui si tratterebbe d'azioni più rigorosamente specifiche di quelle degli ormoni, e sempre assai più circoscritte; ma la differenza sarebbe di grado, non di natura.

Differenze assolute, radicali, fra correlazioni umorali e correlazioni nervose, in fondo non ve ne sono. La differenza più spiccata, che meno dell'altre va soggetta a limitazioni, è quella che consiste nel modo con cui gli elementi nervosi e gli elementi endocrini superano lo spazio che li se-

para dalle cellule sulle quali debbono agire. Gli elementi nervosi superano questo spazio per mezzo della conduzione nervosa, sviluppando a meraviglia una delle proprietà fondamentali del protoplasma e assumendo a questo scopo una singolarissima configurazione, che getta dei ponti protoplasmatici su distanze enormi. Gli elementi endocrini superano lo spazio mettendo in libertà sostanze chimiche affidate al torrente circolatorio. Anche in questi elementi avverranno, come in tutte le cellule, processi rudimentali di propagazione di stimoli da un punto all'altro del protoplasma. Questo processo *endocellulare*, nettamente distinto dal processo *esocellulare* che trasporta a distanza le secrezioni versate fuori, si sviluppa enormemente nei neuroni, i quali per altro conservano in forma rudimentale, ma squisitamente differenziata, la proprietà di riversare secrezioni all'esterno, e le riversano infatti, ma sul luogo microscopicamente preciso e circoscritto in cui debbono essere immediatamente messe in opera. Ciò almeno nei neuroni a pieno sviluppo, quali li troviamo nell'adulto: durante lo sviluppo embrionale e fors'anche nelle modificazioni di cui anche l'adulto è suscettibile e da cui debbono generarsi le modificazioni filogenetiche, la distinzione è meno netta.

La differenza tra i processi di correlazione nervosa e quelli di correlazione umorale si basa dunque sullo sviluppo della conduzione endocellulare e sopra la specializzazione morfologica che i neuroni hanno assunto e per la quale sono così ben distinti da ogni altra sorta d'elementi cellulari.

Queste considerazioni confermano ancora una volta l'alto valore sintetico ed esplicativo del concetto di «neurone», la cui fecondità si dimostra sempre inesausta.

Letteratura.

(1) E. Lugaro, *I recenti progressi dell'anatomia del sistema nervoso in rapporto alla psicologia ed alla psichiatria.* «Rivista di Patologia nervosa e mentale», vol. IV, fasc. 11-12, 1899.

(2) C. S. Sherrington, *The integrative action of the nervous system.* Ch. Schribner's Sons, New York, 1906.

(3) P. Schiefferdecker, *Neurone und Neuronenbahnen.* J. A. Barth, Leipzig, 1906.

(4) E. Lugaro, *La fonction de la cellule nerveuse.* Rélation au XVIe Congrès international de médecine. Budapest, 29 août-4 septembre 1909.

(5) J. N. Langley, *On nerve endings and on special excitable substances in cells.* «Proceedings of the Royal Society», B, vol. 78, 1906.

(6) G. Fano, *La coordinazione umorale.* Atti della Società italiana per il progresso delle scienze. Quarta riunione. Napoli, dicembre 1910. *Sulla trasmissione di eccitamenti per le vie umorali e nervose.* «Archivio di Fisiologia», volume XI, p .203. Firenze, 1913.

(7) N. Pende, *Endocrinologia.* F. Vallardi, Milano, 1916.

(8) S. Ramón y Cajal, *La rétine des vertébrés.* «La cellule», tome IX, fasc. I, 1892.

(9) E. Tanzi, *I fatti e le induzioni nell'odierna istologia del sistema nervoso.* «Rivista sperimentale di Freniatria», vol. XIX, fasc. 2-3, 1893.

(10) E. Lugaro, *Un principio biogenetico: la moltiplicazione degli effetti utili indiretti.* «Rivista di Patologia nervosa e mentale», vol. XVIII, fasc. 3, 1913.

PHENOMENA OF NEUROBIOTAXIS IN THE OPTIC SYSTEM

BY

C. U. ARIËNS KAPPERS

AMSTERDAM

DEDICATED TO THE GREAT SPANISH NEUROLOGIST S. RAMÓN Y CAJAL, ON HIS 70TH ANNIVERSARY

Nemo Deo, carisque parentibus
atque magistris
Gratias pro meritis dignas referre potest.

Since the discovery of processes of taxis and tropism, these never failed to attract the interest of investigators. After some general statements concerning the significance of physical and chemical influences for engendering and directing forms and motions in plants and animals it was especially the eighties of the preceding century that gave us a series of precise observations concerning this matter.

About that time *Engelmann* published his investigations on the tropism o lower organisms. *Angelucci* and *Kühne* discovered the phototropic character of the eyepigment and *Van Genderen Stort* shortly afterwards discovered the changes in the rods and cones, when exposed to light. *Pfeffer* made observations on chemotactic motions of seeds, bacteria and protozoa. *Müller-Hettlingen* for the first time acquainted us with the phenomena of galvanotropy in roots and *Verworn* discovered similar phenomena in protists, whilst *Loeb* investigated light tropisms, geotropism and the influence of gravitation on growth.

Soon these tropisms were also applied to the arrangement of the cells in the living organism and when—now thirty years ago—*S. Ramón y Cajal's* brilliant researches on the retina were published (*La Cellule*, tome IX, 1892), the great Spanish histologist did not only give us a complete and comparative survey of the minute structure of this senseorgan in Teleosts, Amphibia, Reptiles, Birds and Mammals, but also in this respect *Ramón y Cajal* ought to be remembered with great veneration that he in this pa-

per (p. 236-246) was the first to realise that very definite tropistic factors apparently influence the arrangements in the nervous system [1]. His theory—it may be emphasized—is based on embryologic material.

According to him different chemical secretions (of the glia tissue, the muscles, the skin, as well as of the nervous cells themselves), stimulate the neuroblasts to send out axis-cylinders and dendrites, and have to be considered as the factors of tropism, during embryonic development of the nervous system.

He called these secretions «substances attractives» and «substances repoussantes», the former of which should be secreted first by gliacells, thus effecting the outgrowth of the primary axis-cylinders.

The great amount of new facts, discovered by *Cajal*, as well in the organs of sense, especially in the optic system, as in the rest of the central nervous system, are a lasting profit to science. His hypothesis of «substances attractives», is however considered by himself, but a shifting of the point of interrogation, because it does not point the factors determining the secretions of these «substances attractives». He expressed his opinion as follows:

«Cette hypothèse présuppose l'existence de certaines conditions préalables chimiques et morphologiques tout à fait inexplicables, par exemple, la production dans des parties différentes des centres de substantes attirantes ou repoussantes d'après des lois pré-établies, la suspension ou la transformation de l'état chimiotactique, etc. On peut dire que cette théorie éloigne la difficulté sans cependant parvenir à la résoudre» [2].

Meanwhile in his excellent handbook of neurology, he made a statement which I found to be of still greater importance than his chemotactic doctrine of greater importance even than *Cajal* himself perhaps realised at that time. I refer to the following lines:

«Una vez fijada la dirección y posición de las dendritas y axones, el estado secretorio cesa en la mayoría de las células, y con ella toda contracción quimiotáctica. *Si en tal situación de relativo reposo llegasen al territorio nervioso axones nuevos, la neurona no deshará los contactos ya creados ni retirará dendritas, sino que, echando mano*

[1] About the same time Strasser (Ergebn. der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bnd. I, 1892, p. 721) emphasized this point, without however giving personal researches. It is interesting that he considered electric forces as the chief factor.

[2] Ramón y Cajal: *La rétine des vertébrés. La Cellule*, tome IX, 1892, p. 240.

del único protoplasma indiferenciado que le queda (protoplasma somático), saldrá al encuentro de las fibras de una de estas dos maneras: o mediante apéndices dendríticos nuevos o dislocando el soma, el cual, marchando a guisa de expansión protoplásmica gigante, entrará en contacto con las arborizaciones invasoras.» (El sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, tomo I, página 561, Madrid, 1901.)

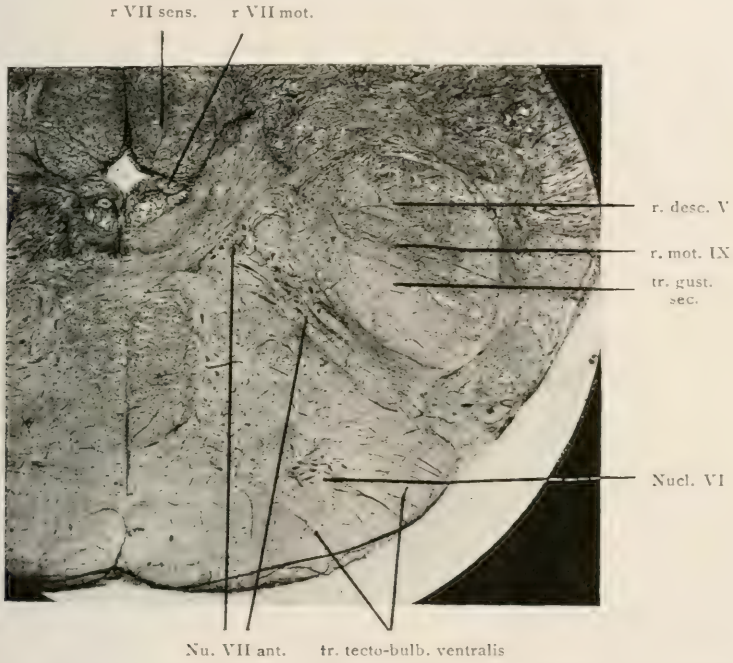


Fig. 1.—Ventral position of the abducens nucleus in the Codfish (Gadus morrhua).

Or in other terms: «when new axons proceed to a centre, the nerve-cells may acquire a connetion with them, either by a new dendrite, or by shifting of the cellbody inself towards it».

It was a great pleasure to me confirming this remark of *Cajal*, specially, as my observations were previous to my knowledge of his statement and had led me to the same conclusion, though by another, phylogenetic, way.

Contrary to *Cajal's* investigations mine were performed on adult material, being in full possession of its function, especially on lower animals, whose brainstructure is simple and easy to examine.

In studying the central nervous system of the cod, in 1901 for my inaugural dissertation, I was struck by the singular position held in this animal by the *nucleus abducens* (fig. 1).

Instead of finding this nucleus in a dorsal position in the neighbourhood of the floor of the ventricle not far from the fasciculus longitudina-

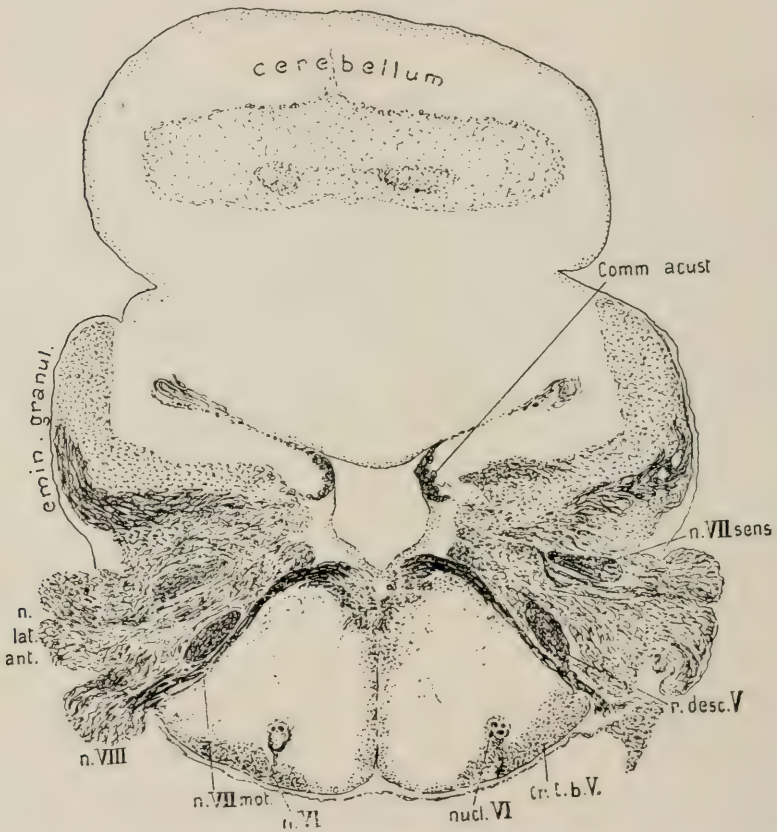


Fig. 2.—Ventral position of the abducens nucleus in Mugil chelo, after v. d. Horst

lis posterior, as is known to be the case with man and all mammals (fig. 3 and 7), I found this nucleus in cods, divided in two parts, both occupying an extremely ventral position not far from the base of the oblongata.

My further researches and those made by others, especially by *Tello*, *van der Horst* and by *Davidson Black* on bony-fishes, prove this phenomenon to be almost constant with these animals (fig. 2).

In sharks, the situation however appeared to be quite different. Here the same nucleus lies on an extremely dorsal level, as is clearly shown in figure 3.

This observation led me to define precisely the positions occupied by the nucleus abducens and by the other motor nuclei of the oblongata in the whole series of vertebrates.

These investigations produced very surprising results.

Concerning the *nucleus abducens* the following was found:

In its most primitive position—with Lampreys—, the VI, nucleus according to *Tretjakoff* is inclosed in a frontal cell column, lying in the anterior part of the oblongata, in which column (more laterally), also the nucleus trigeminus and the nucleus facialis are to be found. This nucleus holds a dorsal position in front of the VII. nucleus. Its root, together with the trigeminal one, leaves the bulb close to the facialis root (*Tretjakoff*).

With higher fishes there appears another state of things, inasmuch the nucleus as well with sharks as with bony-fishes, is lying *behind* the entrance of the VII root, being thus moved backward into the region of the oblongata, were the nervus vestibularis makes its entrance and, partly at least, ends.

With sharks the nucleus has a more dorsal and moreover a more caudal position, whilst bony-fishes some times have it partly lying on the level of the facialis root entrance and always nearer the base of the bulb.

This difference between sharks and bony-fishes, on closer examination, throws a clear light on the factors, causing the shifting of the nucleus abducens.

When comparing the tracts which stimulate, in these animals, the nucleus abducens, we find, two capital systems, acting on the nuclei of the eyemuscles: the vestibular and the optic reflectory system, the former being strongest in sharks, who are possessed of an enormously developed fasc. longitud. posterior (f. l. p.)

Several shorter and longer reflextracts, starting from the vestibular termini in the oblongata, end in or next to the f. l. p., on the lateral side of which the cells of the nucleus abducens in these animals are spread (fig. 3).

Also the optic reflextracts are well developed in sharks and spread over the area of the fasciculus longitud. post. and the base of the oblongata. The last system, the socalled *ventral tecto-bulbar tracts* (specially

its homolateral division) in bony-fishes however reaches enormous dimensions, as is shown in fig. 1 and 2 (tr. t. b. r.), and sends endbranchings in the abducens nucleus *(Comp. also Tello)*.

Besides these animals have strong vestibular reflex-tracts at the base of the oblongata, partly ending also in these nucleus *(Tello)*.

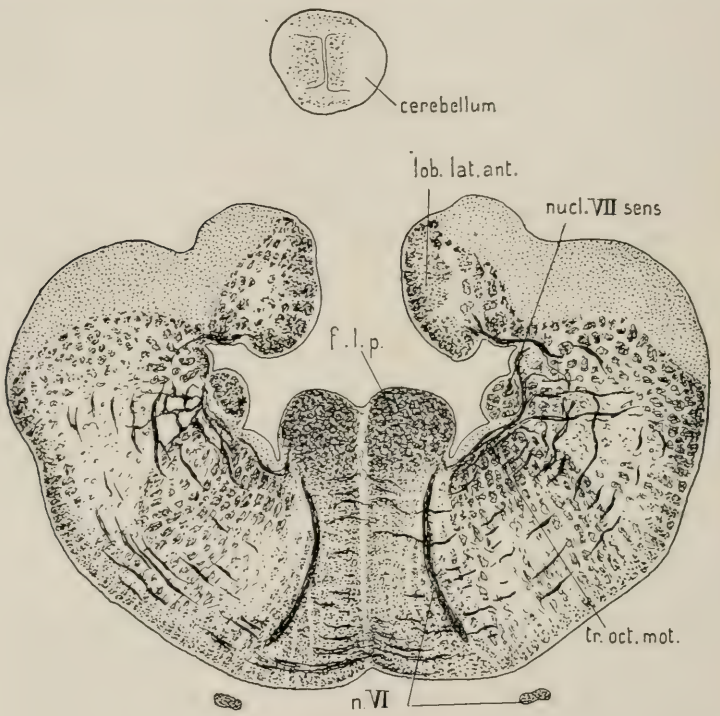


Fig. 3.—Dorsal origin of the abducens roots and dorsal position of the abducens nucleus in a shark (Acanthias), after v. d. Horst.

The dorsal vestibular reflex-tracts, on the contrary are less developed here, much less than in sharks.

Figures I and 2 on one side and figure 3 on the other show the great difference in size of the fasc. longitud. post. in sharks, compared to that of bonyfishes and the considerable development of the ventral tecto-bulbar tracts in the latter.

It is not surprising therefore that in bony-fishes the ventral reflex-tracts are exercising a much stronger influence on the position of the eyemuscle nuclei.

This is as well proved by the ventral position of the VI nucleus, on the ventral optic reflex-tract, as by the fact that a part of the nucleus abducens in bony-fishes, has a somewhat more frontal position (fig. 9), than in sharks, which is a consequence of the frontal origin of these optic stimuli.

In the Pleuronectidae the nucleus abducens has a still more frontal position than in other bony-fishes, the development of the fronto-ventral optic reflex-tracts, being still stronger in these animals.

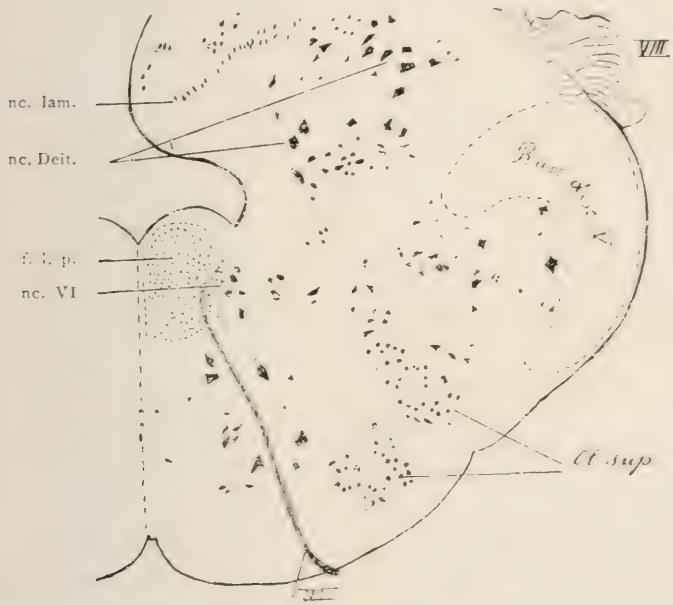


Fig. 4.—Dorsal position of the abducens nucleus next to the f. l. p. in the Alligator, after v. Hoevell.

Thus we find in different representatives of fishes, a different position of the VI nucleus, which may be explained by the stronger development of one of the chief reflex-tracts for the eye movements.

For comparative investigations, made in this regard on an more extensive material, I specially refer to *van der Horts* elaborate dissertation and also to *Davidson Blacks* recently published researches.

As a rule in all higher animals the position of the nucleus abducens is a dorsal one.

Among *Amphibia* this is not so evident, the fasc. long. posterior being separated from the floor of the 4th ventricle by a rather conside-

rable layer of granules. Investigations by *Röthig* and *Black* proved however the VI nucleus to be lying here also next to the fasc. longitud. posterior, mostly in a caudal position sometimes reaching as far as the level of the IX root, thus showing a great resemblance to sharks (figure 6).

In *Reptilia* other conditions occur. In *Turtles* and *Crocodiles* (fig. 4), the nucleus in its dorsal position begins to move in a forward direction, which is demonstrated by the frontal stretching of its cell column (fig. 6) only the posterior pole of the nucleus keeping its caudal position.

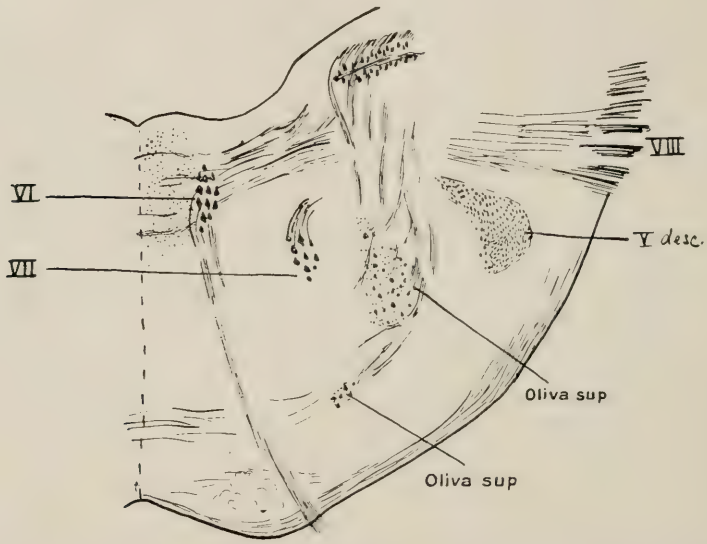


Fig. 5.—Dorsal position of the abducens nucleus in a bird (Casuaris) next to the f. l. p.

In *land-reptiles* (fig. 6, Varanus), *birds* (fig. 5 and 6), and *mammals* the posterior part of the nucleus also shifts in a forward direction, which causes a shorter and more compact nucleus abducens, lying on, or even partly before the level of the VII root projection. (The position entirely in front of the entrance level of the motor VII root in man fig. 6 is chiefly due to a backward shifting of this root.)

This successive frontal shifting of the VI nucleus in dorsal position, is most evident when we compare together the shark, frog, turtle, varanus and mammals (fig. 6).

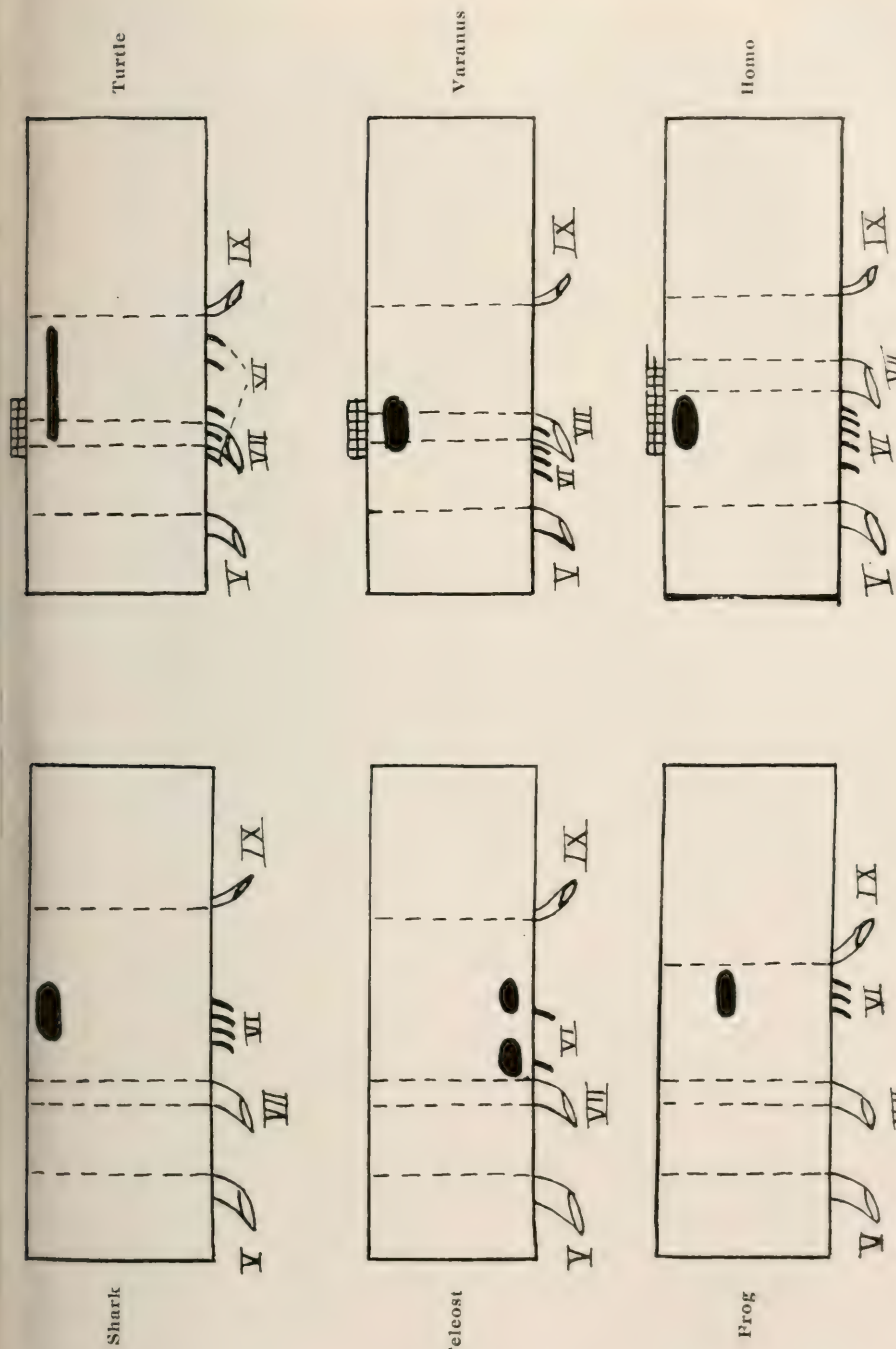


Fig. 6.—Diagram showing the different positions of the chief, VI, nucleus in regard to the emergence of the motor, V, VII and IX roots. In man the VII root has shifted backward in consequence of the caudal growth of the pons. The crossed squares above the diagrams, on the right side, indicate the position of Deiters' nucleus.

In reptiles (Gongylus) and birds (Gallus) *Terni* found an accessory VI nucleus as described by *Van Gehuchten* in the chick and he stated that the number of its cells corresponds with the number of nervefibers entering the *m. retractor bulbi and m. bursalis* in Reptiles, in the *m. m. pyramidalis* and *quadratus* in birds which form in these animals the muscles of the *membrana nictitans*. The position of this accessory nucleus

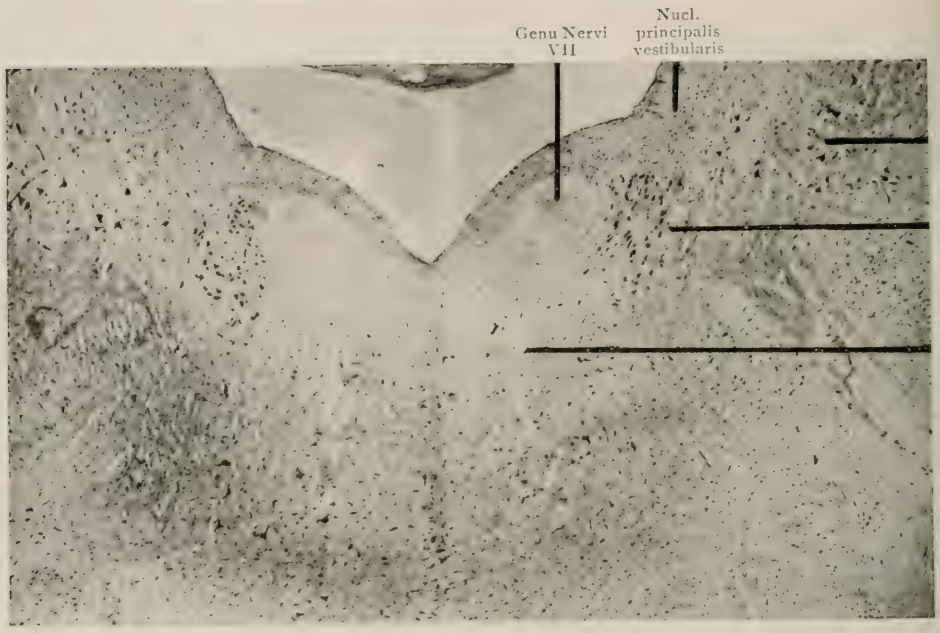


Fig. 7.—Dorso-lateral position of the abducens nucleus in the rabbit, near the Nu. principalis vestibularis and Nu. Deiters.

is a more ventrolateral one, near the descending V root, whose stimuli determine the reflexes of the membrana nictitans.

The successive frontal shifting of the chief VI nucleus in these animals however is caused by the position occupied by the frontal part of *Deiters nucleus* and by the *dorsal vestibular nucleus* which, in these animals are the most important reflectory centres for the chief VI nucleus (figs. 6, 7).

That especially these centres in the higher classes of vertebrates determine the position of its cells, is also proved by the dorso-lateral position held by the nucleus abducens in most mammals. Only in Carnivora, Cetacea, and Insectivora, the position *next* to the fasciculus longitudinalis posterior and *under* the horizontal VII root is kept. In all other

mammals and in man, the nucleus has shifted in a more dorso-lateral direction, lying immediately adjacent to the dorsal principal vestibular nucleus and Deiters nucleus, as is most apparent in the rabbit (fig. 7) in the horse and man. By this last shifting the nucleus acquires a position no longer *underneath* but *laterally* to the horizontal VII root.

Terni again found in Mus rattus the accessory VI nucleus, also described by *Lugaro* and Valkenburg in a more ventrolateral position near the descending trigeminus root in which it sends its dendrites. Terni points out that this is the nucleus of the membrana nictitans and has

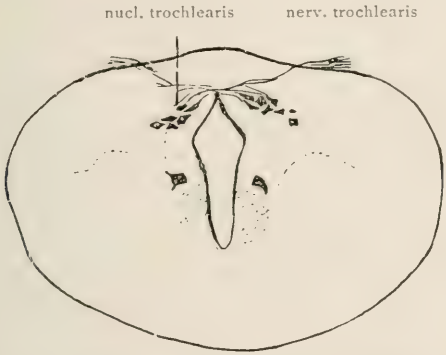


Fig. 8.—Position of the trochlearis nucleus above the sulc. limitans in the velum cerebelli, in the Lamprey.

demonstrated also the trigeminal reflexes which apparently determine its position neurobiotactically (it fails in mammals having no membr. nictitans).

Thus it is made obvious by a phylogenetic review of the position, occupied by the nucleus abducens and its accessory cells, that their topography is determined by the strongest stimuli acting on it, these being different in different animals and different for the chief and accessory nucleus. These differences make us acquainted with *neurobiotaxis* as the leading factor in the structure of the nervous system.

It is interesting to note that the above described phylogenetic frontal shifting of the nucleus abducens is repeated in ontogenesis, as is demonstrated by *Bok* in embryos of birds, by *Streeter* in those of men: an engrammatic reproduction.

The shiftings of the *nucleus trochlearis* are equally evident. To begin with the *Lamprey*, which in this investigation may serve as the most primitive stage, see figure 8, we find the nucleus of the trochlearis in

a most curious position, as well with regard to its dorsal as to its sagittal topography.

The topography in the transversal plane is clearly shown by figure 8 which proves this nucleus in this animal to be situated above the sulcus limitans of *His*, at the base of the cerebellum in which, in higher animals, still the crossing of its root is found.

The sagittal topography of this nucleus is not less singular.

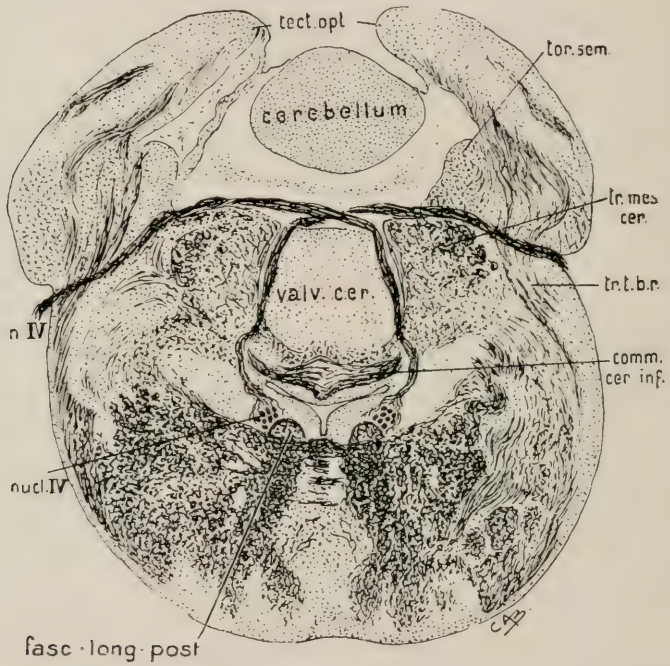


Fig. 9.—Position of the trochlearis nucleus underneath the Sulc. limitans, on the fasc. long. post. in the eel, after v. d. Horst.

Accustomed as we are by human anatomy to find the nucleus trochlearis directly behind the N. oculomotorius, a large distance in front of the N. trigeminus, we find the reverse in the Lamprey, the nucleus IV being located here on a level very near to the Vth nucleus. This position is not so strange since *Hoffmann* [1] found (in Acanthias) that the musculus obliquus superior is derived from trigeminus myomere and *Bok* (l.c.), proved the visceral character of this nucleus.

[1] *Morphol. Jahrbuch,* Bnd. 24.

In higher fishes Sharks and Teleosts (fig. 9), this position is altered in two respects, the nucleus lying *under* the floor of the ventricle and besides on a more frontal level, either very near or close behind the nucl. oculomotorius, often in front of the level of its own root, and consequently at a great distance from the trigeminus. This position is almost

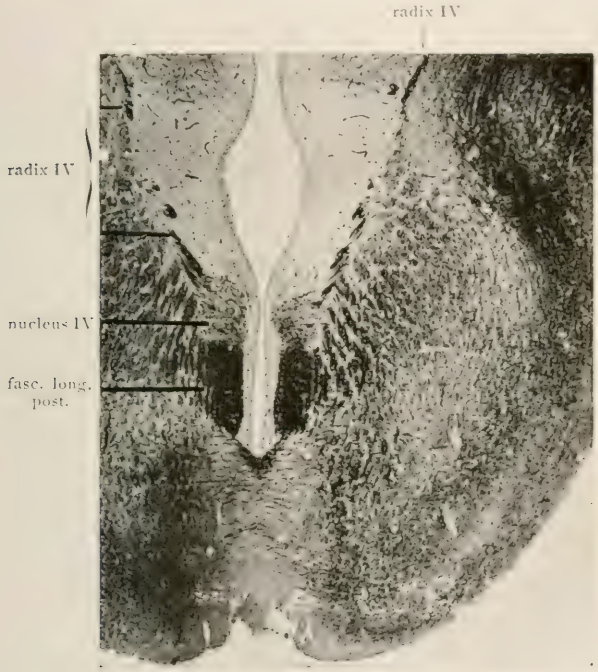


Fig. 10.—Position of the trochlearis nucleus in a turtle (Chelone midas) on the fasc. long. post., after *S.* de Lange.

constant [1] in all higher animals: *Amphibia*, *Reptiles*, *Birds* (comp. fig. 10 and 11) and *Mammals*.

In some primitive Amphibia *Röthig*, found transitory stages between the caudal and frontal position of this nucleus, demonstrated by a frontal extension, only its posterior pole remaining on a more caudal level, as also occurred with the nucleus abducens in Reptiles. We sometimes find a caudal rest of the nucleus trochlearis; as an isolated, asymmetrical group of cells behind the main part, as has been described by *Tsuchida*, *van Valkenburg* and myself, under the name of *nucleus trochlearis posterior* (compare fig. 12).

[1] Only in some Ungulates (Horse f. i.) the nucleus is found underneath the fasc. long. post.

Whilst the nucleus trochlearis holds a dorsal position in the cerebellar plate of Lampreys owing to the numerous primary and secundary equilibrium fibres (of the N. Vestibularis and N. N. laterales) which end here or pass it, its subventricular place in higher animals is apparently defined by the fasciculus longitudinalis posterior (figs. 9, 10, 11, 12), the same reflex-tract, on which in most other animals, the place of the nucleus

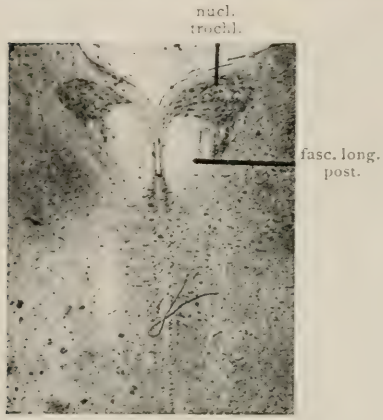


Fig. 11. — Position of the trochlearis nucleus in a bird (Ciconia) on the fasc. long. posterior.

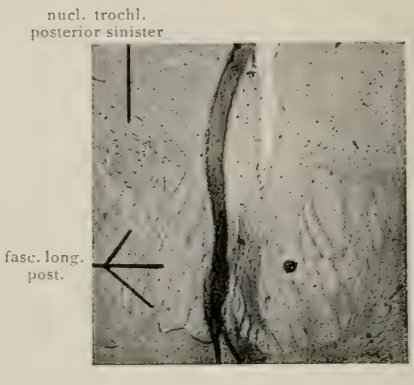


Fig. 12. — Position of a caudal rest of the trochlearis nucleus (nu. trochl. posterior) on the fasc. long. posterior in man.

abducens depends and from which the nucl. trochlearis receives numerous collaterals *(Beccari)* [1].

That the nucleus makes a frontal shifting, must be ascribed to fibres in this bundle starting from the roof of the mid-brain and carrying light-reflexes, as has been confirmed specially by *Tretjakoff* and *van der Horst*, the stimuli proceeding from the mid-brain to the nucleus trochlearis, being far more important in higher animals than in the lamprey [2].

In the lamprey the N. Opticus is only poorly developed and the tectum opticum for a large part is a mere ependymal membrane. In sharks and bony-fishes on the contrary the tectum opticum is very strongly developed and gives origin to a large quantity of reflectory fibres in a caudal direction to the nuclei oculomotorius and trochlearis.

[1] Beccari: *Monitore Zoologico italiano*. Anno 20, 1909.

[2] Compare also *Efisio Orru*.

In consequence of this a cooparation of these nuclei is effected of so intimate a character that in some animals both groups may hardly be distinguished and, in some birds, even partly overlap each other.

Also the frontal shifting of the nucleus trochlearis is repeated in ontogenesis. *Bok* found in the chick, in very early stages of evolution, a still considerable hiatus between the N. trochlearis and the N. oculomotorius. The nucleus trochlearis then elongates in a frontal direction (4th day). Only on the 14th day *Bok* found the hiatus to be filled up, evidently by the approaching of the nucl. trochlearis to the nucl. oculomotorius. *Streeter* published similar observations with respect to man.

Also the largest of the eye-muscle nuclei, the *nucl. oculomotorius*, presents very important differences with regard to its topography and

Fig. 13.—Nucleus oculomotorius in Petromyzon fluviatilis (the lamprey).

the arrangements of its cellgroups, which may be explained by the principles of neurobiotaxis.

The nucleus for the innervation of the first headmyotome, is found in all animals in the mid-brain. Located from the beginning in the centre of the midbrain, it does not exhibit any important frontal or caudal shiftings: but is subject to dorso-ventral ones. In the Lamprey (fig. 13), it consists of two groups of cells which are differently situated. One group, reaching more frontally, holds a completely latero-ventral position close to the place where the root leaves the base of the midbrain. (Some authors doubt wether these are rootcells).

The chief group of cells reaching more cuadally has a more dorsal position. Its whole structure resembles more or less the condition as shown by the anterior horn of the spinal cord.

In sharks there are no remnants of a ventral nucleus, the whole complex of cells belonging to this nerve lying above and between the coordi-

natory reflex-tract of the optic and vestibular stimuli, the fasc. long. post. (fig. 14), near which in these animals also the trochlearis and abducens nuclei lie.

In bony-fishes however (where the nucleus abducens has such an extremely ventral position) also the oculomotorius nucleus has, partly at least, shifted ventrally as figure 15 shows. The ventral part however is not arranged ventro-laterally as is the case with lampreys, but close to the raphe. It is probable that from this part the few crossed root-fibres

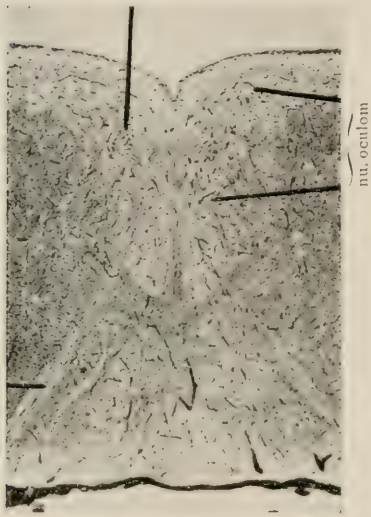


Fig. 14.—Dorsal position of the nucl. oculomotorius, above the fasc. long. post. in a Shark (Selache maxima) after Davidson Black.

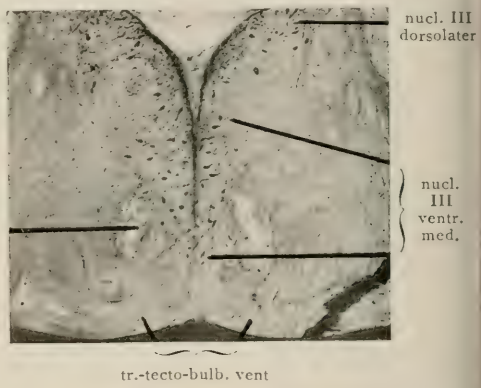


Fig. 15.—Division of the nucl. oculomotorius in a dorso-lateral and ventro-medial group, the latter of which reaching to the crossing tr. tecto-bulb. ventr. Gadus morrhua.

of this nucleus are proceeding. This ventral nucleus has been effected by and is shifted in the direction of the ventral tecto-bulbar tract from which collaterals are found running to the nucleus.

So here we meet with an influence analogous to that which is exercised by the ventral tecto-bulbar tracts on the abducens nucleus in these animals (fig. 1 and 2).

In higher vertebrates, we again find the whole of the nucl. oculomotorius in the immediate neighbourhood of the fasc. long. posterior.

In some Amphibia, its arrangement is still very primitive (*Röthig* and *Black*). In Reptiles it begins to be divided in rather distinct groups, among which a nucleus of *Edinger-Westphal* or *Nucl. accessorius III*, consisting

of smaller cells in the fronto-dorsal part of the III complex, may be distinguished (in Lizards). The division in *birds* is still much more conspicuous, as has been first demonstrated by *S. Ramón y Cajal*, and as also appears from figure 16, a photo made by my collaborator *Dr. Vermeulen.*

I can also confirm the statement of *S. Ramón y Cajal* and *Mesdag* that in birds, we find a large *accessory nucleus* composed of small cells, such

Fig. 16.—Oculomotor nucleus in the adult Chick. Microphotogramm by Dr. Vezmeulen Note the presence the Nu accessorius III (nucl. Edinger-Westphal) and the absence of a central nucleus of Perlia (comp. fig. 19 Homo, where Perlia's nucleus is present).

as in man has been first described by *Edinger* and *Westphal.* This accessory nucleus in birds (fig. 16), acquires very considerable dimensions probably in connection with the fact that the internal eye-muscles are sostrongly developed here. Its rootfibers are thinner than those of the somatic oculomotor fibers and lie laterally to the latter at the emergence of the root *(Carpenter)* running to the ciliary ganglion. The number of crossed root-fibres has increased.

Concerning the origin of these crossed root-fibres in birds, *Biondi* gave interesting informations pointing to a neurobiotactic shifting apparently caused by controlateral influences acting on the cells.

4 days of incubation. The migration through the raphe has not yet commenced. All rootfibres are homolateral.

6 days of incubation. The migration through te raphe is in full swing.

8 days of incubation. The migration through the raphe has finished. The crossing roots are formed.

Fig. 17.—Several stages in the development of the oculomotorius nucleus in the Chickembryo, by *Biondi*.

Biondi (fig. 17), was able to demonstrate the controlateral root-cells to proceed from a migration of homolateral neuroblasts through the raphe [1].

This process, according to *Biondi*, presents the following aspects:

At first, in the 4 days chick embryo, all neuroblaste are lying at a distance from the raphe (figure 17). On the 6th day of incubation however, part of the neuroblasts begin to shift towards the raphe, passing through it to the other side. So, on the 7th day, we may see in the raphe a current of root-cells, which has

[1] Bok made the same observation, though he could not ascribe the origin of *all* crossed root-fibres to a migration of cells, some of them growing out as crossing axons from controlateral neuroblasts.

disappeared on the 9th day. The fibresystems, reaching the nucleus in this stage, make it probable—that peculiar relations of engrammatic stimuli (newly outgrowing central axons) are the cause of this shifting of some elements by which a part of the root fibres acquire a crossed origin. (Comp. *Cajal's* quotation on the 2.ª page of this paper).

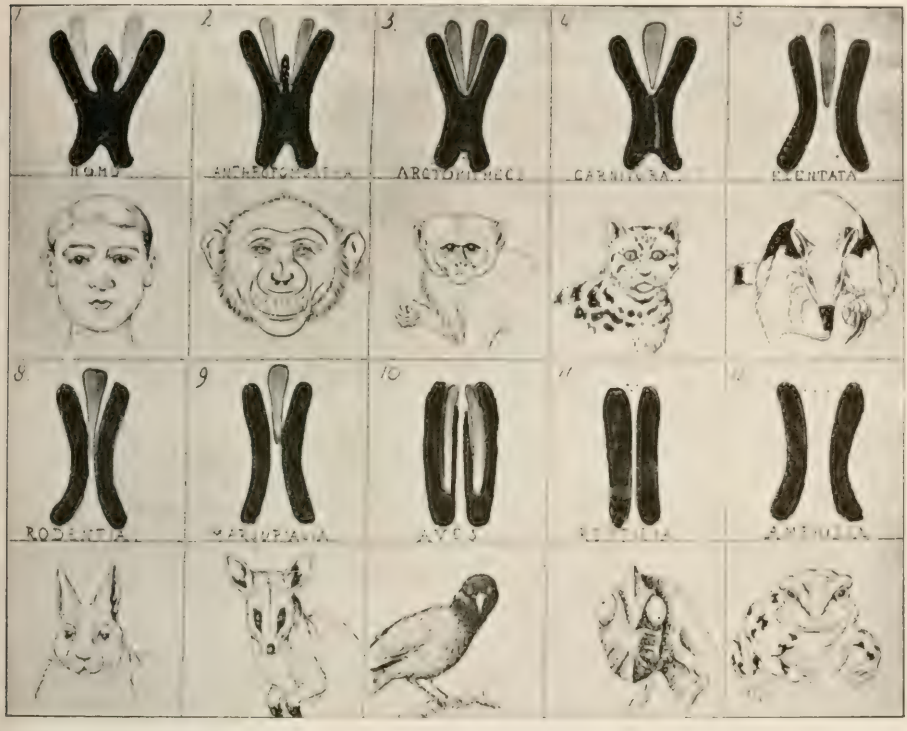


Fig. 18.—Diagrammatic representation of the development of the Nucl. Edinger-Westphal (gray) in the vertebrate series and the concrescence of the hind part of the III nucleus (black) in Carnivora with the formation of a central nucleus of Perlia, growing in between the Edinger-Westphal nuclei. After Brouwer.

In *mammals*, the nucleus oculo-motorius is subject to peculiar alterations, connected with the development with *convergency* and *accommodation*, which—as is known—cooperate in active binocular vision.

Perlia's central cell-group, connected with *convergency* and lying in the raphe, makes its first appearance as a distinct group, in higher mammals, the Carnivores (*Brouwer*), where it is seems to originate from a fusion of a part of the cellgroups, belonging to the recti interni, the muscles of convergency (fig. 18).

In anthropomorpha and especially in man, this fused middle part presents a medio-frontal protrusion (fig. 18) and thus acquires a position between *Edinger-Westphal's* cell-groups which effect lens accommodation by means of post ganglionic fibres from the ciliary ganglion to the internal eye-muscles.

Apart from their clinical importance *Brouwer's* investigations are interesting with regard to our subject. They clearly demonstrate that stimuli, in casu those, calling forth convergency, while stimulating the nu-

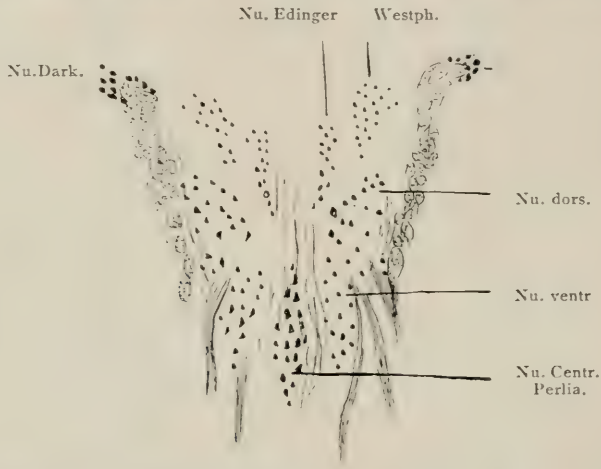


Fig. 19.—Section through the frontal half of the nucleus III in man to show the central position of the nucleus of Perlia on the level of the Edinger-Westphal nucleus.

clei of both the recti interni (a correlate complex of reflexes), will also cause a correlated arrangement of the cells of those nuclei, connected with that reflex, thus forming *Perlia's* central nucleus which at first only lies on the level of the cells of the rectus internus itself. The successive frontal shifting of the fused cells, causing its position in anthropomorphae and man on the level of the nucleus of the internal eye muscles (figure 19) finds its explanation in the fact that in active binocular vision, (as only occurs in higher mammals and man), convergency is always accompanied with accommodation which is effected by the *Edinger-Westphalgroup.*

So far concerning the shiftings and different arrangements of the root-cells of the eye-muscle nerves, of which other examples will soon be published by Dr. *Bekelsky* from Brünn and which plainly demonstrate the

phenomenon of neurobiotaxis, proving the different positions occupied by those nuclei to be dependant on correlated stimulations. It herefrom appears that next to the *optic* reflex-fibres, those belonging to the *equilibrium* system, have the strongest influence on the position of the nuclei of the eye-muscles. This relation of optic and vestibular reflexes may be ascribed to the fact of the eye being originally a *photo-static organ* (having hardly to do with the perception of *images*) and *photo-static* and *gravistatic* influences being the most important add always corre-

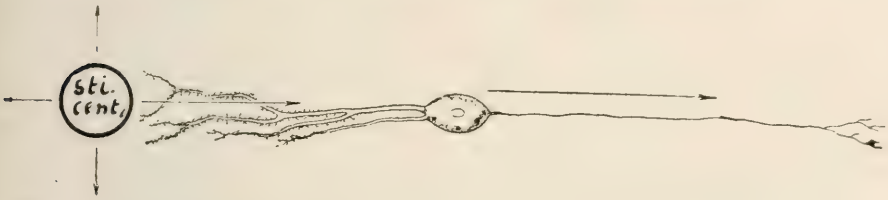


Fig. 20 *a*.—Giant dendrites grow out in the direction of the centre from which the stimuli proceed (sti. cent.).

Fig. 20 *b*.—The cell body itself (perikaryon) has shifted in the direction of the stimulation centre. The dendrites have shortened, the axis-cylinder has enlarged.

Fig. 20.—Shows that the outgrowth of the dendrites and the final shifting of the cell body itself takes place in a stimulo-petal direction, whereas the course of the axis-cylinder is stimulo-concurrent.

lated coordinants of space in life. We may add to these as third «*determinant*», the *muscle sensibility* which probably also has a centre in the roof of the mid-brain (in fishes) and in lower parts of the mesencephalon.

To the roof of the mid-brain and on the corpus geniculatem laterale the above mentioned law of neurobiotaxis has lately been applied by *Herrick* and *Obenchain*.

Whilst, till now in *lampreys*, the tectum seemed to be the only terminus of the eye-nerve, *sharks* already show another optic centre, which, proves to be the predecessor of the *corpus geniculatem laterale*.

Though small at first and absorbing but little of the optic tract, or of its collaterals, this centre gradually grows in size, during phylogenesis, receiving more and more optic fibers until at last in man, the greater part of this nerve ends in it. The way in which this nucleus starts its development in the lamprey, was investigated by the above-named authors.

In the lamprey, which before seemed to lack a corpus geniculatum, a group of cells was discovered, not yet in a lateral position, but showing a strongly peripheral outgrowth of their dendrites, thus gaining contact with collaterals, proceeding from the optic tract during its course on the lateral wall of the thalamus. Though this may not be called a lateral geniculate «nucleus», yet it is a pronounced dendritic contact of medial thalamic cells, with the optic tract. The further development of these cells to a *lateral* geniculate nucleus, evidently is effected in the same way as with the nuclei of the oblongata, the cell-bodies following later on the dendrites, until a nucleus has been formed lying close to the optic tract. So we have here a new and well-studied case of neurobiotaxis in a part of the optic system. Till now we are not able to explain the factors that make this nucleus to become the chief centre of the opticus in higher vertebrates. The fact, demonstrated experimentally in fishes by *Zeeman Lubsen*, that chiefly fibers of the fundus oculi, viz, those corresponding-with the frontal area of vision, are connected with the geniculatum points to the probability that already in these animals the geniculate body has to do with finer discrimination (here for feeding purposes) which salso rendered evident by the fact that in man *(Rönne)* such a large part of its fibers come from the macula.

Further it in generally known that in mammals the cortical projection proceeds from the corpus geniculatum laterale, not from the roof of the mid-brain, but we are as yet ignorant of the special reason why this projection starts from this nucleus instead from the roof of the mid-brain. Probably it is owing to the fact of the geniculatum laterale being associated indirectly with other thalamic centres (perhaps of a finer stereognostic nature). By this association a correlate to existing forebrain correlations might be present in the outer geniculate nucleus, thus causing its association with the cortex. But this is merely a supposition. It was however evident to me from the very beginning of my researches, and *it may be emphasized here, that there always is a peculiar selection*, in all these phe-

nomena of neurobiotaxis and that this selectivity is based on simultaneity of function, i. e. on correlation [1].

This capital law of psychology consequently proves to have a formative significance and to be also the capital law of neurobiotaxis.

After finding this law in the behaviour of the dendrites and cell-bodies, it seemed interesting to know if it is also determining for the growth and final arrangements of the effectory parts of the neurone—the *axon* which apparently grows out in a direction opposite to the dendritie growth (fig. 20); thus not stimulo-petaly but stimulofugally on better; *stimulo-concurrent*.

That indeed the development of the axon results from the stimulus, was proved in this institute by *Bok* (fig. 21) who in a very interesting

[1] This is clearly proved by the following observations and deductions: In lower water living animals taste is a very important agent as an organ of sense for the gills, taste evidently being a judge not of food alone, but also of respiration-water.

In some bony-fishes the taste-buds are enormously developed *(Herrick)*. So in siluroid-fishes they not only cover the mouth and the gill-arches, but also the head and the whole body, including the tail. In such animals we find a considerable enlargement of the primary and secundary taste-tracts in the oblongata. This increase of the secundary taste-tracts causes a ventral shifting of the motor nuclei of the jaws and the gills towards those tracts.

The nuclei of the eye-muscles however are not in the least influenced by these enlarged taste-systems. On the contrary if the fasc. longitudinalis posterior—a path of optic and vestibular reflexes—increases, as occurs in sharks, the position of the eye-muscle-nuclei is influenced by it, but that of the gill-muscle-nuclei not in the least. In other terms in the shifting of cells, there appears to be a very particular selection. By comparative anatomical investigations, we find this selection to be caused by the fact that outgrowth and shiftings only occur between stimulatively (or functionally) correlated elements.

The correlative relation between eye-muscles and light-stimuli in one case and the relation of the gill-arches and taste in the other, or generally expressed, the relation of stimull in the periphery of the body determines and precedes the central fibre-relation.

Synchronic stimuli acting on or in particular parts of the animals body, will excite in the central nervous system an organic relation. After all, this is not a surprising postulate, since psychology taught us centuries ago that correlated (simultaneous) stimuli act an important part in education and instruction, learning being nearly entirely based on association. The same is evidently the case with the fiberconnections.

article demonstrated the axon to be formed by a stimulus, irradating from a nervous path. *Bok* discovered in chick-embryos that young neuroblasts, lying next to the fasc. long. posterior, do not send out any axon before this bundle had reached their level. Only when this bundle has

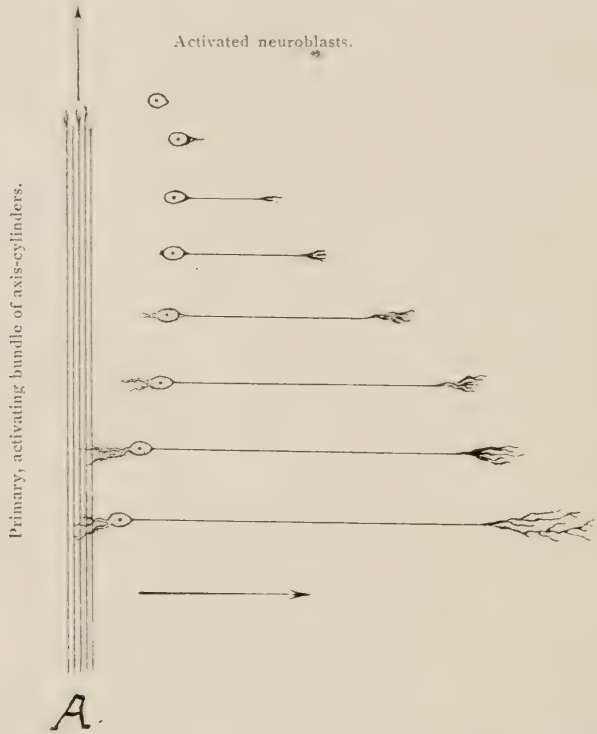


Fig. 21.—The activation of adjacent neuroblasts by an amyelinated, growing bundel of nerve-fibres. The vertical arrow indicates the direction of the growth and the stimulation current in the primary, activating bundle which has started at A. The horizontal arrow indicates the direction of the irradiating influence, being perpendicular on the primary bundle. The proximal cells are sooner and consequently further differentiated than the distal cells (after Bok, slightly modified).

reached their level, they are activated to send out an axon. Not being touched by this bundle they obviously must be activated by stimuli, *irradiat, ing* from its naked axis-cylinders. In harmony with this is that the axon initially grows out in a direction corresponding to this irradiaton [1] i. e. perpendicularly on the fasciculus longitudinalis posterior and away

[1] A similar influence of irradiating stimuli from naked axis-cylinders is seen in the position of the Purkinje dendrites perpendicular to the paralel fibres.

from it. The sequence the activation of the neuroblasts follows the direction of the growth of the activating bundle, causing the proximal neuroblasts to be foremost in forming their axonal offshoots (fig. 21).

Also the wellknown perpendicular position of the collaterals on their neurite, is a consequence of this natural law.

Thus the *initial* direction is determined by the activating stimulus.

The *end-point* however of these new axons or collaterals obviously cannot be defined by this vis a tergo, but probably is determined by regions that are stimulatively connected with it, i. e. by cellgroups which by some influence, are in stimulation at that moment.

Thus we find also here correlative stimulation between the territory of origin and ending of these tracts, to be the chief factor.

This stimulative relation appears to precede and to determine the course of these tracts and explains many peculiarities of their end—point, f. i. the singular fact that central motor tracts as the spinal cord pyramids do not end originally in motor—but sensory regions.

The physico-chemical factors which direct these tropisms, the electric phenomena that accompany stimulation and which also determine the dynamic (=neurobiotactic) polarisation of the neurone, have been discussed in my IXth contribution on Neurobiotaxis (*Journ. of Comp. Neurol*, vol 27, 1917) and in a lecture read in the University of London (*Brain*, vol. 41, 1921).

The relation between the early nutritive tropism of the dendrites (as f. i. is very clearly shown by the horizontal cells of Cajal), and their later stimulative tropism is treated in *l'Encephale* (No. 1, 1922), where I pointed out that nutritive and stimulative tropisms run paralel on account of the fact that also stimulation is accompanied with oxydation (L. Hill) and thus an early nutritive tropism of dendrites may be changed in a stimulative tropism without the principles of the process being changed. (*Herings* autonomic and allonomic metabolism.)

The great importance of this synchronic stimulative correlation for the arrangement of axonal fibertracts is also shown in the optic nerves, viz. in the cause of its partial decussation so striking in mammals with binocular vision.

S. Ramón y Cajal gave an ingenious explanation of the semidecussation of the N. N. optici in mammals with binocular vision by pointing out that, if the cortical centres are to receive a naturally complete image, the central projection must be such as to make the temporal retina of one side correspond with the nasal retina of the other side.

Evidently this reasoning is teleological and is right from the darwinian point of view regarding the survival of the fittest. It does not however explain the way in which this fittest arrangement is made [1].

As it is consistent with hodogenetic questions to look out for a causal explanation, we may start from the fact that simultaneously stimulated nerve-tracts show a tendency to run together and to the same centre. Now, when the eyes are both directed frontally, their axes not converging, but running parallel to eachother (this being a rule in passive, binocular sight as exhibited by some mammals and preceding active, binocular convergency), a lateral object will simultaneously stimulate the nasal retinal fibers of one eye and the temporal fibers of the other (figure 22 A and B), in consequence of which these fibers will join each other running to the same or adjacent cells.

This union of the temporal fibers of one eye with the nasal fibers of the other might be effected however in two ways, either temporal fibers may arrange themselves with nasal fibers of the other eye by taking a homolateral course or the nasal fibers may acquire a homolateral course and associate with temporal fibers of the other eye.— Since we know that only temporal fibers change their course in a homolateral one whilst the nasal fibers remain unchanged, we must explain why especially the *temporal* fibers change their central behaviour, effecting the union by taking a homolateral course along nasal fibers of the other side.

Every attempt to give a causal explanation of the partial decussation must start from the temporal fibers, as it is here that the change occurs, whilst in the course of the nasal fibers there is no difference between animals with a total and a partial decussation.

Now it seems possible to find the solution of this question in the following facts:

A frontal object, lying in the median line of the head will project itself *in both the eyes on the temporal fields of the retina,* when the eyes are directed frontally with parallel axes, without active convergency, yet with partial (passive) binocular sight (fig. 22 C).

[1] The same may be said of all teleological explanations. That something useful will remain is conceivable.

How does it come to existence however?

In other terms: *temporal retinal fibers, though partially cooperating with the opposite nasal retinal fields (with regard to lateral objects) must equally do so with the opposite temporal fibres when medio-frontal objects are seen.*

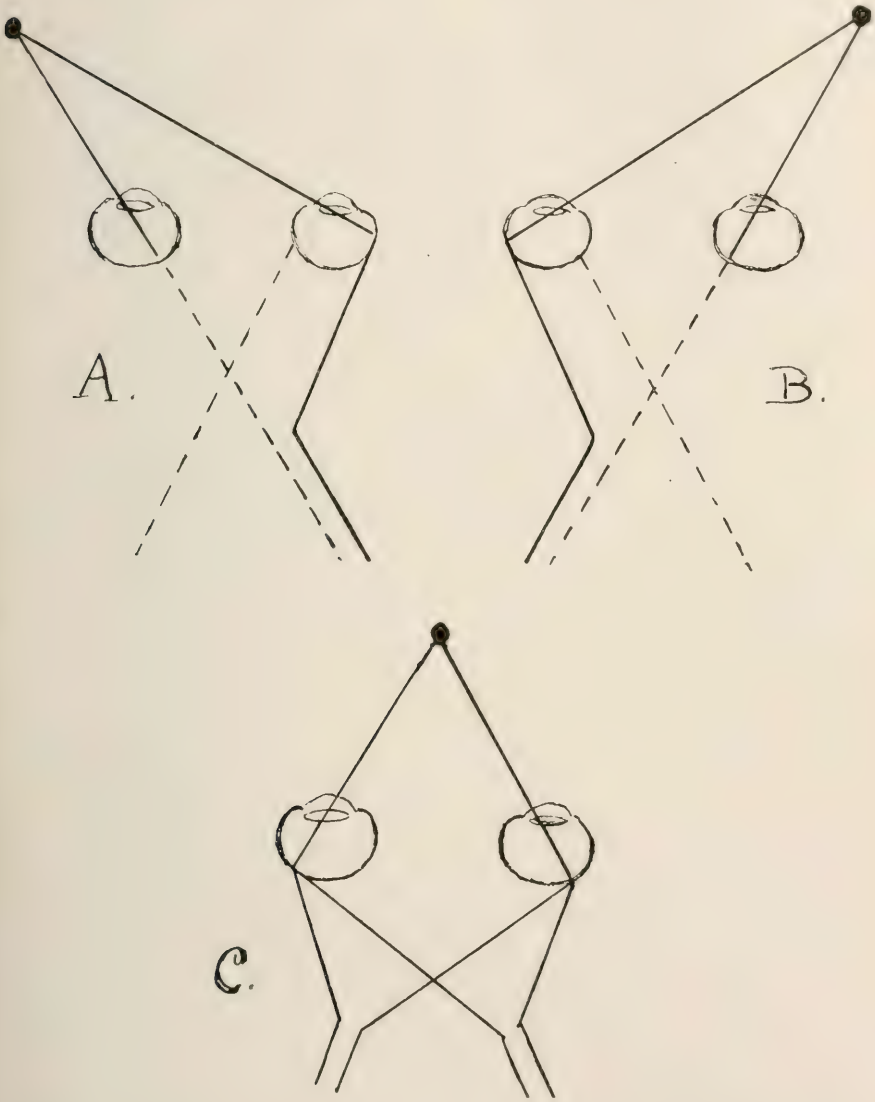


Fig. 22.—Diagrammatic representation of the concurrence of uncrossed temporal retina fibers wilh crossed nasal fibers (dotted lines) in seeing lateral objects (A and B) and the concurrence of uncrossed temporal fibers wich crossed temporal fibers in seeing frontal objects (C). Eye-axes paralel. Neurobiotactic explanation of the semidecusation of the optic nerves.

Consequently the drawing together of temporal fibers with nasal fibers, from the other side, must be such that it shows at the same time the influence of the cooperation of both temporal halves of the retina.

This can only be effected by a *partial* decussation of the *temporal* retinal fibers, not by a partial decussation of the *nasal* ones. A semidecussation of the latter might indeed result from a cooperation of nasal and temporal retinae in case of lateral vision but it could never result from the (most important) vision of frontal objects, i. e. from bitemporal vision.

This deduction equally explains, why the maximal number of homolateral fibers is not identical with the entire temporal half of the retina, but, only with the half of that half, i. e., about 25 percent of all optic-fibers, since the other half of the temporal fibers must decussate as a result from its cooperation with the other side in bitemporal vision.

As the macula is lying in the lateral field of the eye (in man about 4 m. m. sideways of the entrance of the optic nerve) it belongs essentially to the temporal retinal half.

With regard to the above deduction, it is interesting to note that also the macula of every eye may have decussating and non decussating fibers, which is likewise the cause of the fact that each macula is represented on both hemispheres, as also follows from the above mentioned neurobiotactic deduction.

Some remarks on the neurobiotactic formation of the eye itself.

From the large number of attempts to derive the eye of higher animals from that of lower ones, we may safely conclude that as yet no solution has been found contenting all. The theories proclaiming our eye to descend either from that of Tunicates *(Balfour* and *Felgersma)*, of worms *(von Kennel)*, of from the spinal eyes of Amphioxus *(Boveri)* only shift the point of interrogation, instead of giving a causal explanation.

On the other side, the great analogy between the eye of ink-fishes, and that of vertebrates, two so widely different groups, show that the same influences, working on quite different and not related objects, may produce analogous results and as socalled convergent phenomena, make us the more inclined to look for a causal explanation af this problem. If anywhere it is here that we must first of all look at tropistic influen-

ces, as formative factors in the structure of the eye, light being one of the strongest tropistic factors that exist.

Before discussing the formation of the eye vesicle as a tropism, it will be useful to consider the other organs of perception and examine the ordinary nerves of *feeling*, *hearing* and *smelling*, concerning eventual peculiarities pointing to phenomena of neurobiotaxis in their evolution and form.

With regard to the ordinary nerves of *feeling* there is but little to be said. In human anatomy, the cells of origin of the spinal cord's posterior roots have an extra-cerebral position in the intervertebral ganglion.

The phylogenetic development of the hind-roots, however shows that the extra-medullar position of their cells is a secundary acquisition.

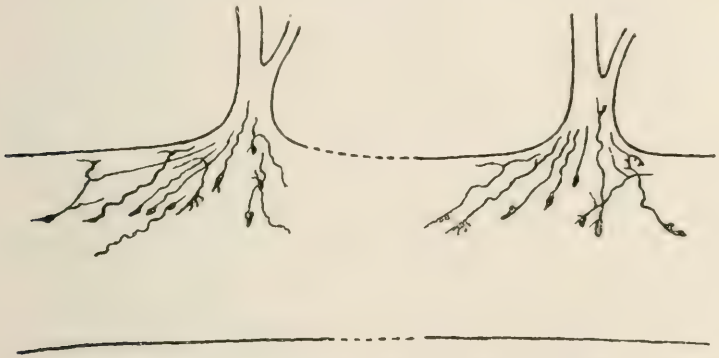


Fig. 23. — Intramedular spinal ganglion cells of the hindroots in Amphioxus; after Johnston.

In the most primitive of vertebrates in *Amphioxus*, besides the sensory ganglioncells to be found in the sensory roots themselves, there are spinal ganglioncells, lying in an *intra-medullary* position, as was demonstrated by *Johnston* a. o.

Figure 23 shows a great number of the above named cells to be lying *in* the spinal cord, some of them seeming to penetrate into the root. Only one third of these cells has left the spinal cord and is to be found in the peripheral roots as bipolar cells.

From this we may suppose that in this animal most of these cells (as far as they are not derived from placode-cells [1]), originally have an

[1] Sensory neuroepithelial cells (a common feature with invertebrates), seem to occur still in Amphioxus. In higher animals such epitelial ganglioncells only occur in the placode-anlagen, the cells of which in further development migrate inward (stimulo concurrent), and form a part of the cronial ganglia.

intramedullar position, which in the course of their evolution changes into an extra-medullar one, which in higher animals is already effectuated in the «anlage».

The outward migration in Amphioxus seems to be proved by the fact that certain fibre-tracts, lying in the way of these cells, sometimes have an outward curve, pointing to the traction effected by the passing cells,

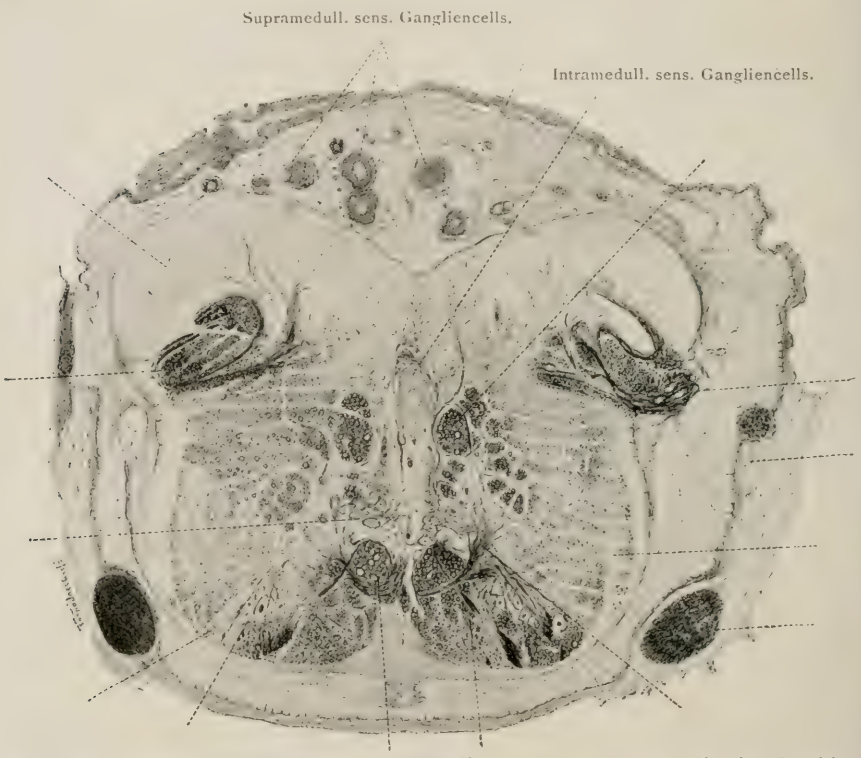


Fig. 24. — Intramedullar and supramedullar sensory roots-cells in Lophius piscatorius.

as has been pointed out by *Johnston*. We apparently find here a gradual shifting of the cells towards the periphery which means a shifting in the direction of the stimulus, i. e. a. case of neurobiotaxis.

In higher fishes, Amphibia and some Reptiles, we still find in the substance of the spinal cord, intra-medullar spinal ganglion-cells, either in larval stages only, or sometimes also in the adult, the so-called cells of *Rohon* and *Beard*, which are often transitory cells, because of their disappearance in the adult.

Figure 24, gives a reproduction of similar cells in a bony fish, Lophius piscatorius where they remain in adult life.

In the other adult vertebrates all sensory root-cells lie extramedullary in the vertebral canal [1], with the exception of the mesencophalic V sensory cells, which keep their position in the midbrainroof, though in many mammals (rodents, ungulates), some have shifted caudad along their root-fibres until the level of the emergence of the root.

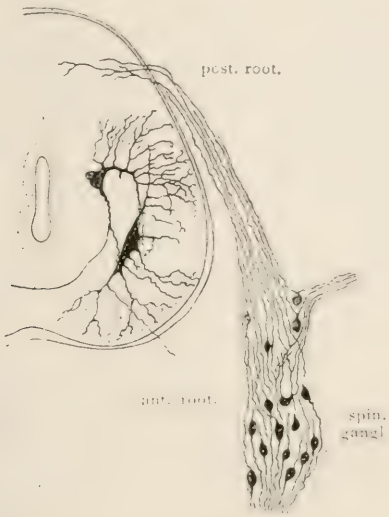


Fig. 25.—Extramedullar posterior rootcells (spinal ganglion cells) in a shark; after von Lenhossek.

Thus we find a clear example of neurobiotaxis in the phylogenetic evolution of the sensory root-cells.

Studying the relations of the cochlear cells, with regard to our subject, we also find shiftings, resulting from stimuli.

In phylogenesis and in ontogenesis the ganglion cells of the Nervus Cochlearis are known to be derived from the pars posterior of the ganglion vestibuli or *Scarpa's* ganglion. They are however known to be lying

[1] Why they do not migrate further, we do not yet know. Perhaps they are inhibeted by the intervertebral canal, which encloses them. Or they may be confined to the meeting point of the motor-and sensory root, because a part of their elements belong to muscle-sensory-fibres, which at this crossing, for functional neurobiotactic reasons may retain their anatomical connection with the motor-root-fibres.

later, after the formation of the cochlea, in the axis of the cochlea (the modiolus) so as to enter into the laminae osseae, almost reaching the sensory epithelium of the ear. So they are shifted from their original place close to the oblongata, in the direction of the neuroepitelium from which they receive their stimulus [1].

Apart from this stimulo-petal cell-shifting in the *first neurone*, the organ of hearing exhibits still another example of the same in the *second neurone*.

In Reptiles and in Birds, one of te nuclei, in which the cochlearis fibres end, has a dorso-medial place in the oblongata, so dorsal so that it is known as *nucleus magnocellularis dorsalis VIII*, of which the best description has been given by *S. Ramón y Cajal* in his famous article on the N. Octavus in birds [2]. Contrary in mammals, the greater part of this nucleus has such a ventral place that it is *called nucleus ventralis VIII*.

Minute comparative anatomical investigation of a large range of Reptiles, Birds and mammals, convinced me that the ventral position of this nucleus, on the outside of the oblongata is due to a gradual shifting of the cells in the direction of the root by which they are stimulated, which root, the R. cochlearis VIII, only acquires its greatest size in mammals in consequence of the larger developement of the cochlea itself. Thus an extramedullary shifting here even occurs with cells of the *second neurone*.

The influence of peripheral stimuli is still more evident in the shifting of the part of the nervous system connected with the sense of *smell*. Here not only a large number of the second neurone cells (the mitral cells) is subject to a considerable peripheral shifting, but the *brainwall itself* makes a protrusion and is elongated into a stalk, the so-called *olfactory stalk*.

As this process in its essentials is intimately connected with the formation of the eye-vesicle, I will discuss it a little further.

[1] It might be supposed that this shifting had been effected by the growth of the cells following the growth of the organ itself as they were inclosed in the tissue of the modiolus, but then the question would arise, how this connection with the tissue of the modiolus is accomplished, there being no foundation for it in the primary «anlage» of these cells, nor of the modiolus (cf. *Streeter*). The stimulative relation between these ganglion cells and the neuroepithelium, enervated by them, is besides so intimate that their shifting or growth in that direction obviously must be ascribed to neurobiotactic causes.

[2] S. Ramón y Cajal: *Les ganglions terminaux du nerf acoustique chez les oiseaux.* Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas, tomo VI, 1908.

Whereas in Amphioxus the perception-elements of smell form a *single placode* in the skin, from where they send out their neurites in the neuroporus wall to the central nervous system, all animals of a higher

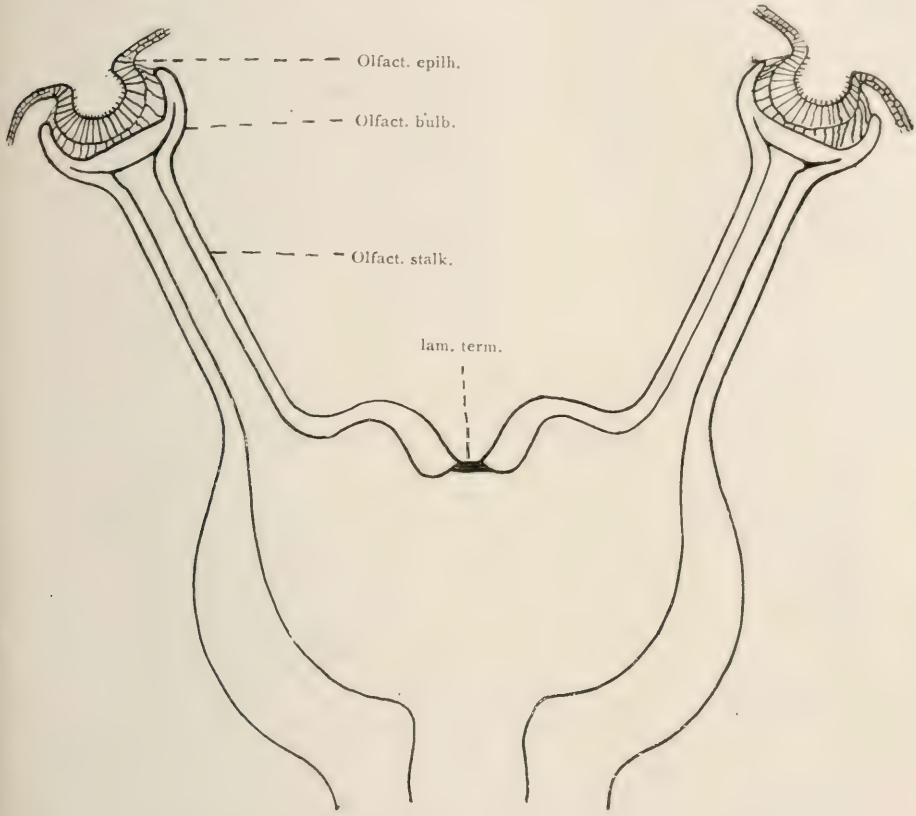


Fig. 26.—Growth of the olfactory bulb and olfactory stalks towards the olfactory neuro epithelium in a shark. Diagrammatic representation.

range have paired olfactory placodes [1], which have a peculiar influence on the form of the brain.

Whereas in the sensory nerves the shifting in the direction of the stimulus is confined to the cell of the first neurone, the spinal ganglion cell, and in the system of hearing of mammals, it is found in the first and second neurones, in the fore-brain (fig. 26) the *brain wall itself* makes a fron-

[1] Sometimes they have, in addition to the paired placodes, a media impair one, which however mostly atrophies in the adult.

tal protrusion on both sides towards these stimuli. These paired, frontal protrusions of neurobiotactic origin, constitute the *amphirrinal rhinencephalon*, the form of which is determined by the paired olfactory placodes [1].

It is obvious that we have to do here with a process closely resembling the formation of the eye-vesicle, and I cannot refrain from digressing somewhat on this analogy as well as on some differences, so that we may better realise the character of the formation of both vesicle-like protrusions.

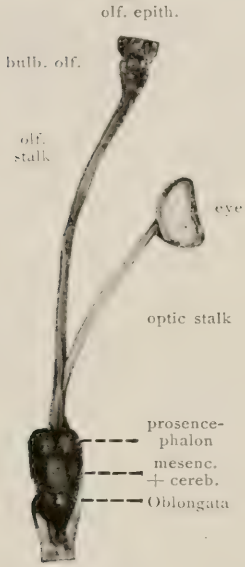


Fig. 27.—Right olfactory and optic stalks in a bony fish: Silurus glanis.

As another point of analogy we have the fact that in the organ of smell it is not the primary neurone but a higher one that runs in the so-called olfactory stalk, which especially in lower animals may be very long, much longer than the optic stalk (fig. 27).

These olfactory stalks are no more «nerves» than the eye-stalk or opticus, since they also contain neurones of a higher range, whose original cells, together with smaller link-cells, mostly are lying close to the olfactory placode, a position resembling that of the original cells of the opticus and many link-cells in the retina, that lie near the light percipient cells.

A great difference however is established by the fact that, whereas in the eye, the neuroepithelium cells form a part of the protruding brainvesicle, the olfactory epithelium remains in the epidermis.

The olfactory cells themselves, as well as the olfactory membrane as a whole, often grow a little inward, though remaining in contact with the surrounding medium. In fishes the paired smell placodes even form goblet shaped organs which only offer a small opening sometimes bearing a likeness to the eye of Haliotis. (Cf. figs. 26 and 28.)

Why the smell placode makes this goblet shaped protrusion is difficult to explain. Perhaps it is simply caused by the neuro-epithelium, which, being subject to a stronger growth than seems to be compatible with its original placodal

[1] This is proved also teratologically by the case described by *Riese* (Riechhirnmangel; Zeitschr. f. d. ges. Neurologie and Psychiatrie Bnd. 69, 1921) where the paired protrusion of the forebrain failet together with the absence of peripheral olfactory sense organs.

«anlage», is compelled to make either an outward or an inward protrusion. Its inward protrusion might than be explained by the already established connection with the olfactory vesicles of the brain. It is also possible that the smell-stimulus, whilst causing the axons of the olfactory cells to grow in a stimulo concurrent direction, i. e. toward the brain, at the same time may have a similar influence on the cells of origin of these axons, although they exhibit a much less pronounced stimulo-fugal character than some other placode-cells as f. i. those of the facialis, the acusticus, and the glossopharyngeus, which in a very early stage show an inward growth. (Also young neuroblasts, before they have developed dendrites and Nissl bodies show a stimulo-concurrent tendency.)

That the olfactory neuroepithelium remains at the surface instead of its placode-cells being included in the brainwall, as is the case with the neuroepithelium of the eye, is not surprising after all, since the stimulating, odoriferous matter is dissolved in liquid it could not come into contact with the olfactory cells, if these were separated from it by an epithelial membrane. An olfactory cell would be lost as such if it came to ly beneath the skin, as it thus would be out of reach of its specific stimulus [1], and also out of reach of the shifting influence thereof.

On the contrary in the same circumstances the light-placode, if we may give this name to the retina's neuroepithelium, will not lose its function as an organ of light-perception since light can easily penetrate through the covering tissue.

Now we know light to have a twofold influence on organisms: 1° a *directing* and 2° an *attractive* (or a repulsive) influence.

Different names have been given to these tropisms and one has called *phototaxis* the tendency of an organism to *direct* it self according the *direction* of the light, and *photopathy* [2] the tendency of an-organism to move (independently from its attitude) towards a distinct *intensity of light.*

[1] Moreover it is only the sensehair that protrudes in the nasal cavity and this is easily explained by the fact, discovered by Van der Stricht, that this sensehair bears the centrosome, which as I pointed out in my book on comparative anatomy of the brain-has a stimulopetal character (vol. I, page 6.) Sometimes indeed, a smell-placode will sink into the deep, as was proved by *Woerdeman's* investigations of lampreys, where the single smell-placode, at the appearance of the paired ones, partly at least, is lost as such and becomes a part of the hypophysis cerebri, acquiring another function (internal secretion).

[2] Compare *Holt* and *Lee:* «American Journal of Physiology» (vol. IV, 1901).

The diretion (course) of rays is the most prominent factor in the *direction* of organisms and it is possible by directed light (not diffuse) to draw animals from a more, but diffusely lighted spot, to a less illumined one, although by their positively phototropical character, one might expect them to retain the place of greater light intensity [1].

An instance of this influence seems to be given also by the eye whose light-percepting elements are *grosso modo* orientated by the direction of the rays that reach them.

As a first stage in the eye likewise as in the olfactory lobes we find the outgrowth of a brainvesicle, in which however the young light-placodes are already enclosed.

The outgrowth of the eyevesicle to the bodywall must be due to tropistic factors from the periphery or their mnemic recapitulations.

Fig. 28.—Lenseless, yet concave eye with small aperture in a mollusc: Haliotis (the eye resembles that of Nautilus).

In further development, we find that the neuroepithelian layer, draws nearer to the background of the eye. The eyevesicle, though more or less hollow in the beginning, is not to be considered as a hollow ball, which later is squeezed mechanically into the shape of a double cup. Especially *Froriep* in his excellent treatment on the development of the eye, showed this representation to be erroneous. Already in their first outward protrusion, the two sides of the eyevesicle are lying rather close to eachother, without coming into contact however. Later a concrescence of the neuroepithelium and pigmental layer takes place, and from this moment, the double-walled «anlage» will grow to such an extent, that the outer rims approach eachother, so that the then double walled organ, again acquires the form of a hollow globe, showing only a small opening. It is needless to contradict the antiquated opinion that the junction of the neuroepithelium and the pigment-layer, as well as the rounding of the eye were due to the lense.

[1] *Loeb:* «Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen», Barth, Leipzig, 1906.

That the lense is of no account for the hollow form of the eye, is proved by the lenseless, yet hollow eyes of some molluscs as Haliotis (fig. 28) and Nautilus.

Besides the fact that in many vertebrates, the lense has dwindled to a size which makes its contact with the neuroepithelium impossible in whatever stage of development, is another argument against the opinion that the hollow form of the eye and the concrescence of the neuroepithelial and pigment layers were due to a pressure of the lense. That merely an increase of the intraocular pression or an enlargement of the corpus vitreum should be the cause, is equally improbable.

The junction of the pigment and neuroepithelial layers is a functional one and shows changes, according to the exposure to light and due to tropisms.

Though I am far away from pretending to be able to solve the problem of the primitive junction of the layers, I am inclined to believe that light tropistic influences may be of primary importance here.

In the meeting of the two walls the photopetal character of the pigment together with the photoconcurrent tropism of the neuroepithelium might act the chief part, these motions being opposite eachother.

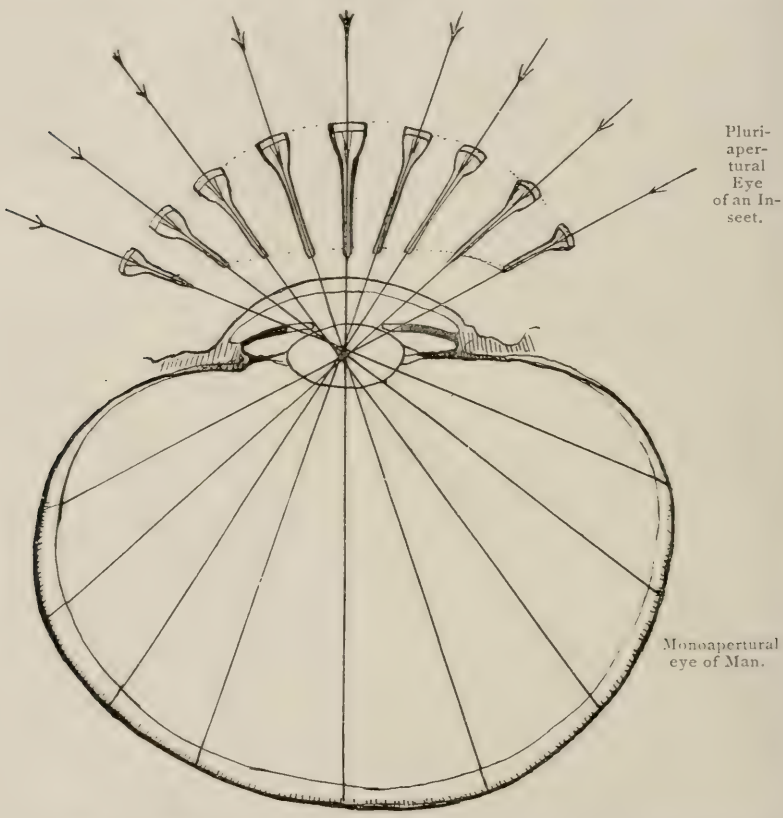
In the eyes of some Reptiles *(Detwiler)* only cones occur. In some other eyes cones are prodominating and as the tropism of cones (at least of their myoid) bears a photo petal character (they shorten), this explanation must be wrong unless their tropism in an early stage has been also a photofugal one, which indeed may have been the case even if the supposition of some investigators *(Parsons, Graham Kerr)* who consider the cones as developed from rods is wrong [1].

Detwiler and *Laurens* or *Cajal* and *Fürst*, believe that both are derived from a primitive neutral form. As all primitive placode cells in an early stage of their evolution these may have had a stimulo-concurrent (photofugal) tropism as the rods still have.

Another form of tropism, may contribute to the concave form of the retina. I refer to the influence of light as determining the position of the neuroepithelium, not its moving, but its orientating, *directing* influence. Supposed that at first in phylogenetically primitive animals, a considerable part of the skin had been of such thinness and transparency as to permit the light, to the eyeviside and suppose this tranparent part to have diminished by the further increase or pigmentation or thickness of the skin, then the condition would be risen for the formation of a microapertural lenseless camera-eye similar (non equal) as in Haliotis (fig. 28)

[1] Also the opposite opinion is held *(Bernard* and *Cameron)*, that cones should be the more primitive form (quoted after *Detwiler* and *Laurens)*.

and Nautilus. The small opening would give it the faculty of producing reversed images in consequence of the *diverging course of the intraocular rays* and this *diverging direction of rays*, coming from a narrow pupil



Fig, 29.—Dorsally; Convex arrangment of the percepting cells in the pluriapertural eye of insects. Ventrally: Concave arrangment in the mono apertural eye of a vertebrate.

according to the rules of phototaxis, will cause a concave arrangement of the neuroepithelium.

This phototropic formation of the hollow eye includes the meeting of the neuroepithelium and the pigment layer, which phototropically is attracted to it.

Now there seems to be some truth at the bottom of this theory, since it explains why the concave eye occurs so in all sorts of animals of different classes, where the eye lies beneath the bodywall, the concave form

occuring in all cases where *one opening* gives entrance to the light for all the neuroepithelium cells, viz. it holds good for all *monoapertural eyes* (See fig. 29).

On the other hand and consistently with this theory, we find no hollow eye in those cases, where no *common entrance* for the light to all neuroepi-

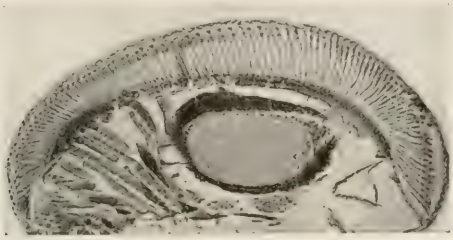


Fig. 30.—Section through the eye of Musca (Section made by Dr. L. Peeters.)

thelium cells occurs, i. e. in such cases, where every neuroepithelium cell, every rhabdom, is provided with its own light aperture, i. e. in the *pluri-apertural* eye of insects (fig. 30). Here the neuroepithelium, in its for-

Fig. 31.—Head with eyes of the Libella (Aeschna grandis).

mation and direction follows also the direction of the rays in each individual cell, but these, proceeding as a whole from the entire surrounding (the whole horizon), are not divergent and the light percepting cells are arranged in a convex form on the head (sometimes covering the whole head as is seen in the Libella) (fig. 31).

They do not form a bunch of light organs by reason of their basis, the head, being round or the peripheral part of the rhabdoms being larger than their central ending, but on account of their vaulted field of vision.

We are still far from having found the solution of the structural characteristics in the optic nervous system, specially the eye itself. This

Fig. 32.—Several rhabdoms of the Libella (Aeschna grandis) cut longitudinally and showing the fine light canals inside the rhabdoms.

Fig. 33. — Several rhabdoms of the Libella (Aeschna grandis) cut transversally, showing the light canals in each rhabdom.

problem will—no doubt—puzzle the mind of still many generations of neurologists. So much however sees, to be sure that the solution will be found in the way of the processes of taxis and tropism and that Santiago Ramón y Cajal will be always remembered as the first who indicated this way.

Résumé.

It has been rightly emphasized by *S. Ramón y Cajal* that tropistic factors act the chief part in the arrangment of nerve elements.

Although this is a process in which the whole metabolism of the cell is involved (= neurobiotaxis) the leading factor is stimulation or its mnemic representative, which may act chiefly by means of bio-electric forces.

The phylogenetic and ontogenetic developement of the nuclei of the eye-muscle nerves show considerable alterations in the position of these nuclei which point to the fact that the position of their cells is determined by the chief stimuli proceeding to them.

Similarly the progressive development of the external geniculate nucleus and its preponderance in higher mammals is due to stimulative relations, in casu the increasing importance of the fibers from the fundus oculi. That from this nucleus and not from the tectum the large cortical representation arises is probably due to a nearer correlation of the fundus (later maculafibers) with stereognostic vision, stereognosis being represented also in the thalamus (not in the tectum) and being equally connected with the cortex.

The change in the optic tracts, being totally crossed in lower vertebrates and acquiring a partial homolateral course in mammals, is due to binocular vision as is rightly brought forward by *S. Ramón y Cajal.*

In consequence of this binocular vision temporal fibers of both sides are stimulated at the same time (in frontal vision) and consequently partly run together, keeping partly their course with nasal fibers of the other side with which they are in stimulative correlation in lateral vision.

The partial homolateral change of temporal fibers may be also responsible for the bilateral representation of the macula on the cortex.

The formation of the vertebrate eye vesicle is to be considered from same stand-point as the formation of the olfactory vesicle, i. e. it is caused by external stimulative influences or their mnemic representives. These stimulative influences also cause the hollow form of the double-walled monoapertural eye, which is influenced by the divergence of the light in monoapertural light perception. Similarly the convex eye of insects finds its origin in the pluriapertural light perception in these animals and the convergent form of their field of vision.

Some literature on tropisms in general and specially on the tropism of the retinal epithelium.

ANGELUCCI: «De l'action de la lumière et des couleurs sur l'épithelium rétinien.» *C. R. de la Soc. de Médecine de Gand*, t. 60, 1882.

KÜHNE: *Untersuchungen aus dem physiol.* Instit. der Universität Heidelberg, 1882.

ENGELMANN: «Ueber Licht- und Farbenreception niederster Organismen.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, Bd. 29, 1882.

— «Bacterium photometricum, ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Licht- und Farbensinnes.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, Bd. 30, 1882.

MÜLLER-HETTLINGEN: «Ueber galvanische Erscheinungen am keimenden Samen.» *Pflüger's Archiv f. d. gesamte Physiologie*, Bd. 31, 1883.

PFEFFER: «Lokomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize.» *Untersuchungen aus dem botanischen Institut in Tübingen*, Bd. 1, 1884.

SACHS: «Ueber orthotrope und plagiotrope Pflanzenteile.» *Ibidem*, Bd. II, 1885.

HERMANN: «Einwirkung galvanischer Ströme auf Organismen.» *Archiv f. d. gesamte Physiologie*, Bd. 37, 1885.

VAN GENDEREN STORT: «Ueber Form und Ortsveränderungen der Netzhautelemente unter Einfluss van Licht und Dunkel.» *Archiv für Ophthalmologie*, Bd. 33. 1887.

PFEFFER: «Ueber chemotaktische Bewegungen an Bakterien, Flagellaten und Volvocinen.« *Untersuchungen aus dem botanischen Laboratorium in Tübingen*, Bd. II, 1888.

ENGELMANN: «Die Purpurbakterien und ihre Beziehungen zum Licht.» *Botanische Zeitung*, Bd. 46, 1888.

LOEB: «Die Orientierung der Tiere gegen das Licht (tierischar Heliotropismus.)» *Sitzungsberichte der physiol. med. Gesellschaft in Würzburg*, 1888.

— «Die Orientierung der Tiere gegen die Schwerkraft der Erde (tierischer Geotropismus.)» *Sitzungsberichte der physiol. med. Gesellschaft in Würzburg*, 1888.

VERWORN: «Die polare Erregung durch den galvanischen Ström.» *Arch. f. d. gesamte Physiologie*, Bd. 45, 1889.

HERBST: «Die Bedeutung der Richtungsreize für die kausale Auffassung der ontogenetischen Vorgänge.» *Biologische Zentralblatt*, Bd. 14, 1894.

TOWLE: «A Study in the Heliotropism of Cypridopsis.» *American Journal of Physiology*, vol. 3, 1897.

YERKES: «Reactions of Entomostraca to stimulation by light.» *American Journal of Physiology*, vol. 3, 1899.

HARRINGTON and LEAMING: «The reaction of Amoeba to light of different colours.» *American Journal of Physiology*, vol. 3, 1899.

PARKER and BURNETT: «Reactions of Planarians with and without eyes, to light.» *American Journal of Physiology*, vol. 4, 1901.

HERBST: *Formative Reize in der tierischen Ontogenese.* Georgi, Leipzig, 1901.

Holt and Lee: «The theory of phototactic response.» *American Journal of Physiology*, vol. 4, 1901.

Yerkes: «Reactions of Entomostraca to stimulation by light. 2. Reactions of Daphnia and Cypris.» *American Journal*, vol. 4, 1901.

Holmes: «Phototaxis in Amphipoda.» *American Journal of Physiology*, vol. 5, 1901.

Garten: *Ein Deutungsversuch der Bewegungsvorgänge in der Netzhaut.* Verhandlungen des VIIten Physiologen Congresses in Heidelberg, 1907.

Detwiler: «The effects of light on the retina of the tortoise and the lezard.» *Journ. of Exper. Zool.*, vol. 20, 1916.

Laurens and Williams: «Photomechanical changes in the normal and transplanted eyes of Amblyshoma punctatum.» *Journ. of Exper. Zool.*, vol. 23, 1917

Ingvar: Reaction of cells to the galvanic current in tissne-cultures. Proc. of the Society for experim. Biology and medicine. Vol. 17. 1920.

Laurens and Detwiler: «The structures of the retina of Alligator missisipensis and its photomechanical changes.» *Journ. of Exper. Zool.*, vol. 32, 1921.

Literature on tropisms in the optic nervous system and eye muscle nuclei.

Ramón y Cajal: *La rétine des vertébrés. La cellule*, t. IX, 1892.

— *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados.* Madrid, 1901, 1904.

Ariëns Kappers: «Weitere Mitteilungen über Neurobiotaxis. Die Selectivität der Zellenwanderung. Die Bedeutung synchronischer Reize.» *Folia Neurobiologica*, Bd. 1, 1908.

Tretjakoff: «Das Nervensystem von Ammocoetes II Gehirn.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 74, 1909.

Tello: «Contribución al conocimiento del encéfalo de los Teleosteos. I. Los núcleos bulbares.» *Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas.* Madrid, tomo VII, 1909.

Ariëns Kappers: «The migrations of the rootcells of the V, VI and VII nucleus and the concomitating changes of their rootfibers.» *Verhandelingen der Kon. Akad. v. Wetenschappen.* Deel XVI, 1910. (Also Psychiatrische en Neurologische Bladen, A'dam, 10.)

Biondi: «Osservazioni sullo sviluppo e sulla struttura dei nuclei d'origine dei nervi oculomotore e trocleare nell pollo.» *Rivista di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, vol. 3, 1910.

Van Valkenburg: *The nucleus facialis dorsalis, trigeminis posterior and nucleus trochlearis posterior.* Proceedings. Koninkl. Akademie v. Wetensch., Amsterdam, 1912.

Ariëns Kappers: «Weitere Mitteilungen über Neurobiotaxis, Nr. 7. Die phylogenetische Entwickelung der Wurzelkerne in Oblongata und Mittelhirn.» *Folia Neurobiologica*, Bd. 4, 1912, Sommerergänzungsheft.

Röthig: «Contributions on Neurobiotaxis.» *Proceedings van de Kon. Akad. v. Wet.*, Amsterdam, 1913.

Herrick and Obenchain: «Notes on the Anatomy of a Cyclostome brain.» *Journ. of Comp. Near.*, 1913.

Ariëns Kappers: *Phenomena of Neurobiotaxis in the Central nervous system.* Report XVII Intern. Congress of Medicin. London, 1913.

Bok: «Die Entwicklung der Hirn-Bahnen beim Hühnchen. Die stimulogene Fibrillation.» *Folia Neurobiologica*, Bd. 8, 1915. (Zie ook Psych. en Neur. Bladen, 1915.)

Van der Horst: *Die motorischen Kerne und Banen in de Gehirn der Fissche. Ihr taxonomischer Wert und neurobiotactische Bedeulung.* Dissertation, A'dam, 1916 and Tydschr. der Ned. Dierkundige Vereeniging. Deel XVI, 1918.

Ariens Kappers: *Further contributions on Neurobiotaxis.* Nr. 9. «Attempt to compare the phenomena of neurobiotaxis with other phenomena of taxis and tropism. The dynamic polarisation of the neuron.» *Phychiatrische en Neurologische Bladen.* Amsterdam, 1916. *Journ. of Comp. Neur.*, 1917.

Black: «The motor nuclei of the cerebral nerves in Phylogeny. A study of the phenomena of neurobiotaxis.» *Journal of Comparative Neurology*, vol. 27, 28, 32.

Bok: «The Development of Reflex Tracts. Psych. en Neur. Bladen.» 1917.

Brouwer: «Klinisch-anatomische Untersuchungen über den Oculomotoriuskern.» *Zeitschr. f. d. Ges. Psych. und Neur.*, 1917.

Ariens Kappers: Structural laws in the nervous system. A lecture read in the University of London; *Brain*, vol. 44, 1921.

Terni: «Sul nucleo accessorio d'origine del nervo abducente e sul suo probabile significato.» *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, seduta del 4 febbraio 1921 and *Folia Neurobiologica*, Bd. XII, 1922.

Some literature on the derivation of the vertebrate eyes and the development of their neuroepithelium.

Balfour: *A treatise on comparative Embryology*, vol. 2, 1881.

Carrière: *Die Sehorgane der Tiere, vergleichend anatomisch dargestellt.* Oldenbourg-München und Leipzig, 1885.

Von Kennel: *Die Ableitung der sog. einfachen Augen der Anneliden. Sitzber. der Natur. f. Ges. in Dorpat*, 1889.

— *Die Ableitung der Vertebratenaugen von den Augen der Anneliden.* Dorpat, 1891.

Andrews: «On the eyes of Polychaeta. A preliminary communication.» *Zool. Anzeiger*, Bd. 14, 1891.

— «Compound eyes of annelids.» *Journ. of Morphology*, vol. 5, 1891.

Exner: *Die Theorie der facettierten Augen von Krebsen und Insecten.* Wien, 1891.

Andrews: «On the eyes of polychaetous annelids.» *Journ. of Morphology*, vol. 7, 1892.

Hesse: «Die Sehorgane der Hirudineen.» *Zeitschr. f. Wiss. Zool.*, Bd. 62, 1897.

HESSE: «Untersuchungen über die Organe der Lichtempfindung bei niederen Tiere. 4. Die Sehorgane des Amphioxus.» *Zeitschr. für Wiss. Zool.*, Bd. 63, 1898. «5. Die Augen der Polychaeten Anneliden.» *Zeitschr. für Wiss. Zool.*, Bd. 65, 1898.

KRAUSE: «Die Lichtempfindung des Amphioxus.» *Anat. Anzeiger*, Bd. 17-18, 1898.

LOEB: «On Ion-proteid compounds and their rôle in mechanics of life-phenomena. 1. The poisonous character of a pure Nacl solution.» *American Journal of Physiology*, vol. 3, 1899.

BOEKE: «The Structure of the light percepting cells, etc., in Amphioxus.» *Proc. Kon. Akad. v. Wet.*, 1902.

MOORE: «Evidence of the poisonous effects of a pure Nacl solution.» *American Journal of Physiology*, vol. 4, 1901.

PARKER: «The skin and the eyes as receptive Organs in the reactions of frogs to light.» *American Journal of Physiology*, vol. 10, 1903.

BERNARD: «Studies in the retina.» *Quarterly Journ. of Mier. Science*, vol. 43, 1903; vol. 44, 1904; vol. 46, 1906.

BOVERI: «Ueber die phylogenetische Bedeutung der Sehorgane von Amphioxus.» *Zool. Jahrbücher*, 1904.

JOSEPH: «Ueber eigentümliche Zellstrukturen im Zentralnervensystem von Amphioxus. *Verhandl. der Anat. Gesellschaft*, 1904.

LEINEMAN: *Ueber die Zahl der Facetten in den Zusammengesetche Augen der Coleopteren. Diss.*, Münster, 1904.

FÜRST: «Zur Kenntnis der Histogenese und des Wachstums der Retina.» *Lund's Universitäts Arsskrift*, Bd. 40, 1904.

PARKER: «The skin and the eyes as receptive organs in the reactions of frogs to light.» *American Journal of Physiology*, vol. 10, 1904.

— «The stimulation of integumentary nerves by light.» *American Journal of Physiology*, vol. 14, 1905.

CAMERON: »The development of the retina in Amphibia.» *Journ. of Anal. and Physiol.*, vol. 39, 1905.

FRORIEP: «Die Entwicklung des Auges in Hertwig's.» *Handbuch der Vergl. und experim. Entwicklungslehre*, Fischer, Jena, 1906.

JELGERSMA: «Der Ursprung des Wirbeltierauges.» *Morphologische Jahrbücher*, Bd. 35, 1906.

NEUMAYER: «Histo- und Morphogenese des peripheren Nevensystems, etc.» *Hertwig's Handbuch der vergl. und exper. Entwicklungslehre*, Fischer, Jena, 1906.

MURRAY: «The distribution of organisms in the hydrosphere as affected by varying chemical and physical conditions.» *Revue der gesamten Hydrobiol.*, Bd. 1, 1908.

PARKER: «The sensory reactions of Amphioxus.» *Proc. Amer. Acad. of Arts and Sciences*, vol. 43, 1908.

— «The origin of the lateral eyes of vertebrates.» *American Naturalist*, vol. 42 1908.

HESSE: *Das Sehen der niederen Tiere*, Fischer, Jena, 1908.

Parker: «The receptiveness of the vertebrate skin for light and the origin of the vertebrate eye.» *Science*, vol. 29, 1909.

— «The integumentary nerves of fishes as photoreceptors and their significance for the origin of the vertebrate eyes.» *American Journal of Physiol.*, vol. 25, 1909.

Seefelder: «Beiträge zur Histogenese und Histologie der Netzhaut des Pigment epithels und des Sebnerven.» *Arch. f. Ophthalm.*, Bd. 73, 1910.

Cameron: «Fursher researches on the rods and cones of vertebrate retinae.» *Journ. of Anat. and Phys.*, vol. 46, 1911.

Resumen.

El profesor Ramón y Cajal ha llamado la atención acertadamente sobre el hecho de que los factores tropísticos desempeñan el principal papel en la disposición de los elementos de los nervios. Aunque éste sea un proceso en el que el completo metabolismo de la célula está interesado (= neurobiotaxis), el factor principal es la estimulación o su representación mnemónica, que puede obrar principalmente por medio de fuerzas bioeléctricas.

El desarrollo filogenético y ontogenético de los núcleos de los nervios de los músculos del ojo muestra considerables alteraciones en la posición de estos núcleos, lo cual indica que la posición de sus células está determinada por los estímulos principales que sobre ellas actúan.

Análogamente, el desarrollo progresivo del núcleo geniculado externo y su preponderancia en los mamíferos superiores, es debido a acciones estimulantes por la creciente importancia de las fibras que provienen de los fondos oculares. Que de este núcleo y no del techo se origine la extensa representación cortical, es probablemente debido a una correlación más inmediata del fondo (más tarde fibras de la mácula) con visión estereognóstica, estando la estereognosis representada en el tálamo (no en el techo) y estando igualmente conexionada con la corteza.

El cambio en los tractus ópticos, completamente cruzados en los vertebrados inferiores y con un haz homolateral en los mamíferos, es debido a la visión binocular, como acertadamente observó S. Ramón y Cajal.

Como consecuencia de esta visión binocular, las fibras temporales en ambos lados son estimuladas al mismo tiempo (en vista frontal), y, por

tanto, van juntas, teniendo en parte su curso en relación con las fibras nasales del lado opuesto, con las cuales están en correlación estimulativa en la visión lateral.

El cambio parcial homolateral de las fibras temporales puede ser responsable de la representación bilateral de la mácula en la corteza.

La formación de la vesícula ocular de los vertebrados ha de considerarse desde el mismo punto de vista que la formación de la vesícula olfatoria, es decir, por influencias estimulantes externas o su representación mnemónica. Estas influencias estimulantes también son responsables de la forma hueca del ojo de doble pared y abertura única, que está influenciado por la divergencia de la luz en la percepción por la única apertura. Análogamente, los ojos convexos de los insectos tienen su origen en las múltiples aberturas que dan acceso a la luz en estos animales y a la forma convergente de su campo visual.

CONSTITUCIÓN HISTOLÓGICA DE LA GLÁNDULA PINEAL

I.—CÉLULAS PARENQUIMATOSAS

POR

P. DEL RÍO-HORTEGA

(Del Laboratorio de Histología normal y patológica de la Junta para Ampliación de Estudios.)

Las investigaciones efectuadas en estos últimos años sobre la constitución íntima de la epífisis han servido para descubrir en esta glándula importantes detalles de estructura, mas no para resolver, de manera definitiva, el arduo problema de la naturaleza de sus componentes celulares con los caracteres morfológicos y texturales que ostentan en el período, probablemente breve, de su mayor actividad fisiológica y en el curso de su sospechada decadencia anatómica y funcional.

Cajal, Dimitrova, Achúcarro y Sacristán (J. M. y J. D.), Walter, Krabbe, Biondi, Verne, Josephy y otros sabios nos informan en sus monografías acerca de un conjunto de datos concernientes a la forma y estructura de los elementos epifisarios, que constituyen indicios de gran valor para clasificarlos, pero no bastan, a juicio nuestro, para adscribirlos, sin mejores pruebas, en una categoría histofisiológica determinada. A la insuficiencia de tales observaciones débese la variada interpretación de que son objeto idénticas estructuras por los diferentes autores que las describen y la confusión reinante todavía sobre el carácter nervioso, neuróglico o específico de las células que constituyen la parte principal del parénquima epifisario y de aquellas otras que, por su menor abundancia, pueden ser consideradas de orden secundario.

Al revisar las recientes monografías citadas nótase que sus autores no se contentan con señalar la existencia de formaciones más o menos peculiares de la pineal y a puntualizar sus caracteres hasta donde lo consiente la electividad de las técnicas usadas, sino que procuran también

interpretar su naturaleza respectiva, haciendo algunos de ellos deducciones un tanto prematuras respecto a su probable significación funcional. Tales esfuerzos son merecedores de elogio por quienes, como nosotros, hayan dedicado largo tiempo a desentrañar ávidamente, ensayando muy diversos métodos, el misterio de la epífisis y hayan visto la dificultad de esclarecer la complicada urdimbre de los lobulillos. En estos se confunden las células propias del parénquima con las neuróglicas intersticiales; los largos y sinuosos apéndices que unas y otras proyectan con las fibras nerviosas y neuróglicas penetrantes; el conectivo, de fibras ensortijadas o retiformes, que se insinúa en la masa lobulillar, con las citadas formaciones fibrilares.

Todas estas estructuras, que son constantes, y otras no siempre visibles, tíñense parcialmente con los métodos de impregnación metálica preconizados por los investigadores, por cuya circunstancia, y por la de diferir sus caracteres secundarios en cada epífisis, se prestan a fáciles errores de interpretación, constituyendo así excelentes temas de controversia. Muchas de ellas han sido sabiamente exploradas y discutidas; mas, no obstante, no es dudoso que histólogos y neurólogos poseen todavía un conocimiento poco exacto de la textura del órgano pineal, cuyas funciones, por otra parte, les son también mal conocidas.

Queriendo contribuir al conocimiento del conarium, hemos investigado con nuestros métodos de impregnación argéntica crecido número de glándulas humanas, de aves y mamíferos, obteniendo resultados halagüeños en cuanto a la tinción de las células parenquimatosas y de los gliocitos, granulosos o fibrosos, que ocupan los intersticios lobulares, así como de las fibras neuróglicas, nerviosas y conectivas. Hubiéramos deseado reunir en una monografía todas las observaciones hasta hoy recogidas sobre las estructuras anotadas; pero siendo bastante numerosas, hemos juzgado preferible dividir su estudio en capítulos y tratar en publicaciones sucesivas de las *células parenquimatosas*, de la *neuroglia intersticial* y del *tejido conjuntivo* exo y endolobulillar.

Nuestro estudio, con ser bastante amplio, tiene un defecto inicial, que halla disculpa en invencibles dificultades: la falta de datos concernientes a la estructura de la epífisis en los primeros tiempos de la vida. En la hipótesis, acaso bien fundada, de que la glándula epifisaria decae funcionalmente en la edad juvenil, interesa especialmente descubrir su estructura durante la vida fetal y en la primera infancia.

Células parenquimatosas.

El conocimiento de las células específicas o parenquimatosas de la pineal es muy deficiente, porque la tinción fragmentaria de sus prolongaciones con los métodos usados hasta el día ha hecho creer, como cosa indudable, en la existencia de dos variedades, por lo menos, de células, fácilmente recognoscibles: las exentas de apéndices, que serían propias y específicas de la pineal, en cuyas estructuras protoplásmicas y nucleares se ha creído hallar pruebas de su actividad secretora, y las provistas de número variable de expansiones, con frecuencia acabadas en maza, que serían asimilables, según los autores, a las células nerviosas o a las neuróglicas.

Poseyendo la prueba irrefutable de que ambas pretendidas variedades ostentan ramificaciones protoplásmicas y pertenecen a igual categoría histofisiológica, vamos a recordar someramente las observaciones efectuadas en ellas por los autores.

No podríamos, aunque lo deseáramos, hacer en este artículo, escrito como homenaje a nuestro maestro, un examen crítico prolijo en la enumeración de datos y severo en el enjuiciamiento de opiniones ajenas, casi siempre estimables, aunque no siempre convincentes; el breve espacio que debemos ocupar nos lo reclama la exposición de nuestras propias observaciones. Hemos de hacer, no obstante, un resumen de los trabajos de mayor interés, ya que habrán de ser discutidos.

De los que pueden llamarse clásicos, aunque no sean demasiado antiguos, hay tal desacuerdo en la manera de apreciar la estructura de los lobulillos pineales, que seguramente no existen dos autores con igual criterio para la interpretación de las formas y naturaleza de las células parenquimatosas.

Hay quienes admiten una participación de elementos linfáticos en la constitución del órgano, haciendo de él un verdadero ganglio con abundantes células redondeadas semejantes a linfocitos y corpúsculos bipolares y multipolares en conexión con fibras meduladas (Henle), o suponiéndole formado por elementos linfáticos, epiteliales y neuróglicos (Cutore).

Aunque todos coinciden en observar que en la pineal se asocian diversos tipos celulares, hay quien quita importancia a los elementos neuróglicos para atribuírsela a las células parenquimatosas (Polvani), y quie-

nes no dudan en atribuir carácter neuróglico a las células redondeadas u ovoideas con algunas prolongaciones, pero sin cilindro-eje, teñidas en la pineal humana por Cionini (Zancla, Edinger, Elenberger, Anglade, Ducos, Funkquïst, Weigert).

Pensando muchos que la pineal posee corpúsculos nerviosos, unos sabios, cual Henle, los consideran sólo de orden secundario, mientras otros les otorgan preferencia en la constitución del órgano, al que llegan a definir como ganglio nervioso. Tal es la creencia de Luys, Darkschewitsch y Meynert, y así piensa también Hagemann al aceptar gran parte de las ideas de Bizzozero, sabio que distingue en el parénquima epifisario células de primera y de segunda clase, a las que atribuye, respectivamente, naturaleza nerviosa y conectiva. Caracterizaríanse las primeras por su forma alargada o redondeada y por su protoplasma escaso con núcleo grande ovoideo y apéndices entrelazados en fino plexo. Distinguiríase a las segundas por su cuerpo más prolongado, por su protoplasma denso, provisto de granulaciones pigmentarias, y por tener expansiones más endebles.

Admitiendo muchos investigadores el carácter glandular de la epífisis, se han interesado por hallar semejanzas de forma y estructura entre sus células y las epiteliales secretoras. Tal es el caso de Galasescu y Urechia, que comparan morfológica y estructuralmente a las células perivasculares de la pineal con las acidófilas de las glándulas paratiroides, para deducir homologías funcionales; de Sarteschi, que señala la existencia en los mamíferos jóvenes de células epiteliales con núcleos fucsinófilos y función secretora (además de corpúsculos neuróglicos); de Cutore, que distingue la presencia de elementos con carácter epitelial, provistos de inclusiones protoplásmicas, entre los elementos de tipo linfoide. Para Michalkowicz y Schwalbe, serían células epiteliales modificadas, homólogas de las que revisten al epéndimo y plexos coroideos.

Es evidente, para nosotros, que las células de aspecto epitelial observadas por los autores corresponden totalmente a las que vamos a describir como parenquimatosas; mas no podemos estar tan seguros en cuanto a la relación que con éstas poseen las células con prolongaciones que han sido reveladas por medio de diversos procederes. Motivan esta inseguridad los hechos indudables de que todos los corpúsculos propios del parénquima epifisario emiten expansiones más o menos numerosas, lo que permite confundirlas con elementos nerviosos y neuróglicos, y de que, en

efecto, alternan con ellos gliocitos verdaderos, ora de carácter protoplásmico y llenos de granulaciones de secreción, ora de carácter fibroso. Estos elementos neuróglicos se diferencian en múltiples detalles de las células específicas del parénquima en nuestras coloraciones electivas, pero se confunden con ellas si se las explora con métodos generales.

En publicaciones de fecha más reciente hállase también gran disparidad de tendencias y opiniones. Aparte la diversa clasificación de las formas y tipos celulares que cada autor describe, hay quien considera al órgano pineal en plena regresión y quien le supone en plena actividad; quien llama células nerviosas a las ramificadas del parénquima y quien les asigna el carácter de neuróglicas.

Considerada la epífisis como glándula endocrina, se ha intentado revear la existencia de modificaciones protoplásmicas y nucleares que acreditasen la actividad secretora de las células y se ha creído descubrir corpúsculos y terminaciones nerviosas homologables con las existentes en otras tramas glandulares; mas, desechando prejuicios y ateniéndose a la representación exacta de los hechos observados, es evidente que faltan pruebas decisivas en uno y otro sentidos. Dos cuestiones han merecido atención preferente de los sabios: la significación de las esférulas nucleares descubiertas por Dimitrova, e interpretadas como signo de actividad secretora del núcleo (que después de evacuar su contenido se regeneraría), y la naturaleza y función de las células con prolongaciones terminadas en maza, descubiertas por Cajal hace ya tiempo en la epífisis del conejo y más tarde estudiadas por Zancla, Achúcarro y Sacristán, Walter, Krabbe, Biondi, Marburg y Josephy.

Puede asegurarse que el problema de mayor interés en la actualidad atañe al origen y terminación de las prolongaciones claviformes y al papel que les está reservado en la función glandular, como lo prueban las abundantes publicaciones que de ellas tratan. Su imparcial análisis nos ha persuadido de que no sigue a la prolija descripción de las células radiadas un proporcional conocimiento de su naturaleza y propiedades. Después de su lectura, por el contrario, de no poseer observaciones propias, no sabríamos a qué atenernos en cuanto a la estirpe nerviosa o neuróglica, al carácter progresivo o regresivo de tales corpúsculos, ni podríamos encontrar entre ellos y los propios del parénquima una distinción fundamental.

Ocurre además el singular fenómeno de que siendo ya conocidos los principales tipos celulares que se hallan asociados en la trama epifisaria,

no existe ningún dato seguro respecto a su cantidad respectiva. Unicamente puede deducirse de las observaciones conocidas que los autores hacen una clara distinción entre las células típicas estelares, con o sin mazas, y las específicas del parénquima glandular.

Las primeras indicaciones precisas sobre los corpúsculos asteriformes de la epífisis hállanse en los fundamentales estudios de Cajal sobre la textura del sistema nervioso de los vertebrados. La descripción que hace nuestro maestro de las extrañas células situadas entre los *acini* glandulares es muy concisa y no menos ajustada a la verdad. «Su cuerpo—dice—es pequeño, esférico o un poco anguloso, y emite dos a cuatro expansiones cortas, pero de longitud variable, tan pronto indivisas, tan pronto bifurcadas; estas prolongaciones terminan ordinariamente por un gránulo o una maza protoplásmica redondeada y tienen alguna semejanza con las dendritas de las células nerviosas.»

Como luego veremos, las imágenes obtenidas por Cajal con el método de Golgi en la pineal del conejo se parecen mucho a las ulteriormente estudiadas en la pineal humana por Achúcarro y Sacristán, mas difieren de las descritas por Cionini, quien admitió la existencia de células estelares con expansiones terminadas por pies ensanchados cerca de los vasos. Cajal, con indecisión justificada, no afirma el carácter nervioso de tales elementos, en los que jamás descubriera cilindro-eje, pero piensa que tal vez correspondan a las células intersticiales de las glándulas. El carácter anaxónico de las células pineales, sagazmente percibido por Cajal, no ha podido ser rectificado por los modernos investigadores.

Las investigaciones emprendidas por Achúcarro y los hermanos J. M. y J. D. Sacristán sobre la histología de la epífisis han inaugurado una nueva etapa en su conocimiento, haciéndole avanzar considerablemente. A ellos se debe la más perfecta descripción de las singulares células ramificadas halladas por Cajal y vistas luego por Zancla, ya que es evidente que Walter, Krabbe, Biondi, Marburg y Josephy no agregan detalle alguno de interés a las observaciones de Achúcarro y Sacristán sobre los tipos morfológicos, la estructura y el comportamiento de sus prolongaciones. En cambio, enriquecen con nuevas hipótesis el problema de la epífisis, que así se hace perenne.

No podemos saber si realmente corresponden a las células halladas por Cajal los corpúsculos sin axón aparente y con pies ensanchados cerca de los vasos, teñidos por Cionini con el método de Golgi, puesto que

en la pineal existen genuinos astrocitos neuróglicos con inserciones vasculares. Lo evidente es que, de referirse a las células parenquimatosas, no están observados con sus verdaderos caracteres, los cuales no fueron conocidos hasta las descripciones de Achúcarro y J. M. Sacristán.

Estos neurólogos consiguieron teñir con los métodos de Cajal y Bielschowsky dos clases de células, «unas pequeñas, con tres o cuatro prolongaciones finas y fibrilares, de las cuales alguna atraviesa la pared conectiva perilobulillar para terminarse en maza alrededor de los vasos, y otras, algo mayores, con prolongaciones más complicadas. En algunas de estas células adviértese claramente una disposición semejante a la de las neurofibrillas protoplasmáticas, mientras que en las primeras lo exiguo del protoplasma no permite ver más que alguna que otra fibrilla cerca del núcleo. Las células de protoplasma más abundante y prolongaciones múltiples presentan extrañas ramificaciones en la terminación de estas prolongaciones. Situadas muy cerca de la pared conectiva del lobulillo, envían una o varias prolongaciones a los vasos, las cuales, después de atravesar la pared conectiva, resuelven en ramificaciones finas terminadas por remates ampuliformes». Achúcarro y Sacristán encuentran estas células en la periferia de los lobulillos y en los espacios conectivos perivasculares, pero solamente en pineales con fenómenos involutivos muy acentuados. Identifican a los corpúsculos más pequeños con los descritos por Zancla; pero se muestran reservados al interpretar su naturaleza, aunque se inclinan a creer que son células simpáticas semejantes a las intersticiales de las glándulas descritas por Cajal y otros autores.

En ulteriores trabajos de Achúcarro, colaborados por J. D. Sacristán, hállase ampliada la descripción de las células con expansiones claviformes y tuberosas, pero sin añadir nada fundamental, salvo en lo referente a mostrar mayor decisión al considerarlas como ganglionares de tipo simpático y a la demostración, con nuevas observaciones, de la relación existente entre la aparición de mazas y deformidades en las células y el estado involutivo de la pineal.

Achúcarro no termina aquí sus pesquisas sobre la pineal humana, sino que, interesado por descubrir sus estructuras secretoras, hace en nueva comunicación un examen de la neuroglia, para deducir que el parénquima de los lobulillos está compuesto por células nerviosas y neuróglicas; que «las células más importantes de la glándula pineal, las que constituyen el tejido fundamental, son células neuróglicas», y que es pro-

bable que sean estas células las que desempeñan la parte principal de la secreción. Achúcarro se aproxima mucho con esta conjetura a la antigua idea de Cionini, más modernamente defendida por Dimitrova, Verne y Biondi.

Opinaba Dimitrova que la pineal era un órgano esencialmente constituído por neuroglia, y análoga opinión ha sustentado Verne en interesante monografía. Este autor, que utiliza los métodos de Lhermitte y Mallory, inclínase a considerar a la pineal como un órgano ante todo y casi exclusivamente neuróglico, cuyas células permanecen activas, produciendo sin cesar fibras nuevas a expensas de la cromatina nuclear. También nosotros, en una nota publicada en 1916, al probar la identidad de los diversos tipos celulares descritos por los autores, expresábamos nuestra opinión de que se trataba de un órgano esencialmente glioepitelial con caracteres especiales, en el que no podía señalarse límite entre lo epitelial y lo neuróglico, a juzgar por la presencia de bastoncitos citoplásmicos en todos los corpúsculos, salvo los gliocitos fibrosos.

La suposición del carácter neuróglico aparece sustentada también por Biondi en 1916. Según el autor italiano, el parénquima de la pineal humana y de otros mamíferos está constituído por dos categorías de células apreciables con el método del oro-sublimado de Cajal. Las más abundantes son poliédricas, carecen de prolongaciones evidentes y repelen la coloración áurica. Las más escasas, cuyo cuerpo es estrellado con largos apéndices ramificados (muchos de ellos terminados en maza cerca de los vasos), se tiñen con el oro, lo que prueba su carácter neuróglico. Las células del primer tipo, que son las propiamente parenquimatosas o específicas de la pineal, pueden ser o no llamadas neuróglicas, según la extensión que se de a este vocablo; pero Biondi se inclina a considerarlas como tales, puesto que describe la existencia de una trama reticulada intersticial en relación con las prolongaciones neuróglicas tingibles por el oro, y que verosímilmente representa un protoplasma diferenciado que reúne en sincicio a las células parenquimatosas entre sí y con los astrocitos.

Aparte de ese singular retículo intersticial, que es buen ejemplo de falsas estructuras, es evidente que Biondi ha logrado teñir con el método áurico de Cajal las células neuróglicas y las mazas que con ellas se relacionan; pero se equivoca al identificarlas con las células de Achúcarro y Sacristán, que tienen caracteres muy diferentes y corresponden justamente a las células parenquimatosas, incolorables por el oro.

Nuestras observaciones, coincidentes en absoluto en que la masa lobulillar está formada por células neuróglicas y por corpúsculos ramificados del tipo descrito por Achúcarro y Sacristán, sólo discrepan en cuanto a las proporciones. Lo más importante y que más abunda es el elemento parenquimatoso, que posee siempre prolongaciones de tipo neuronoide. La neuroglia, aunque posea actividad secretora, lo que no dudamos, sólo juega en la constitución y función de la pineal un papel secundario.

Walter, en un trabajo publicado en 1913 (un año después de que Achúcarro y Sacristán dieran a conocer sus observaciones) y en otro aparecido en 1922, confirma la existencia de las formas celulares descritas por Achúcarro y Sacristán, describiendo, además de las células epiteliales (elementos secretores), tres formas de corpúsculos con dendritas: la primera (situada preferentemente en los tabiques) es redondeada, tiene escaso protoplasma y núcleo pálido y muestra una a tres prolongaciones, que suelen ramificarse bastante lejos y acaban en maza; la segunda (menos numerosa y de situación intralobulillar) tiene cuerpo polimorfo, cuyo contorno recuerda a las células nerviosas, y emite en todas las direcciones apéndices con mazas terminales; la tercera (situada en los tabiques) tiene por principal carácter su enérgica tinción, pareciendo resultar de una modificación esclerósica de la forma primera. Walter considera como específicas a estas células, por no concordar sus caracteres con los de las nerviosas ni neuróglicas. Según dicho autor, las prolongaciones acabadas en maza procederían en parte de las Randgeflechtszellen y en parte de fibras nerviosas terminales de origen comisural y simpático. Estas fibras se pondrían en contacto de los corpúsculos glandulares, que al mismo tiempo se relacionarían con prolongaciones de las células neuronoides y con las del retículo marginal. Tales conexiones harían de la pineal un órgano reflejo, que regularía la secreción del líquido céfalorraquídeo, y por ende la presión intracraneal, sin perjuicio de otra función endocrina.

Según esto, para Walter existen en el parénquima epifisario tres diferentes clases de corpúsculos, cuya distinción no parece muy clara, hecho bien explicable por cuanto en los lobulillos sólo existe una especie de células con prolongaciones claviformes. Ellas son las que adquieren aspectos neuronoides y las que engendran las radiaciones marginales (Randgeflechte para Walter).

En publicaciones extensas y bien documentadas hace Krabbe el estudio embriológico e histológico de la pineal humana. Según el autor danés,

una vez terminado el desarrollo consta el parénquima de tres tipos celulares: neuróglico, nervioso y específico. Las células neuróglicas son formadoras de fibras y no aparecen más abundantes en el parénquima verdadero que en otros lugares del sistema nervioso, por lo que la teoría de que la pineal representa un órgano neuróglico no es sostenible. En las células nerviosas se iniciarían los caracteres señalados por Achúcarro y Sacristán y Walter desde el primer año, aumentando con la edad. En el plexo formado por las expansiones de estas células yacen las específicas, que constituyen la masa principal del parénquima y se caracterizan por su falta de prolongaciones, escaso protoplasma y núcleo pobre en cromatina. Respecto a la función de la epífisis, admite Krabbe dos posibilidades: que sea una especie de órgano sensorial perceptivo, que puede regular, por ejemplo, la presión del líquido céfalorraquídeo, y que sea una glándula de secreción interna, lo que le parece más verosímil.

Las observaciones de Josephy (1920) sobre la estructura de la epífisis añaden pocos detalles a los ya conocidos respecto a los caracteres y significación de las células de aspecto ganglionar y de las fibras con botones terminales. Aunque halla células idénticas a las de Walter, considera a la pineal exenta normalmente de células nerviosas y constituída por neuroglia y células específicas, sin prolongaciones, yacentes en la red neuróglica. Interesado especialmente por determinar las conexiones de las fibras con mazas, llega a la conclusión de que son terminaciones nerviosas llegadas por las comisuras para terminar en los septos piales y junto a las células específicas. Supone a la pineal en íntima conexión con el sistema nervioso central, y no rechaza la idea de Walter de que se trate de un órgano reflejo.

En cuanto al trabajo de Laignel-Lavastine (1921), no obstante el abundante material, investigado con diversas técnicas, en que se basa, añade pocos detalles de interés a los que nos legaron autores clásicos. Como punto de partida para la descripción de multitud de tipos patológicos, resume el sabio francés la anatomía macro y microscópica del órgano epifisario, en el que reconoce la existencia de los aspectos nucleares y tipos celulares hallados por Bizzozero y Dimitrova. Describe las células «pineales» como exentas de prolongaciones y asigna a las conocidas bolas de Dimitrova el carácter de elaboración nuclear secretora. Por la forma y estructura, reconoce en las células parenquimatosas, además del tipo embrionario, los tipos hiper e hipofuncionales, respectivamente caracteriza-

dos por el mayor o menor volumen del protoplasma y la variable riqueza de inclusiones granulosas.

La interesante serie de publicaciones recientes sobre las células con mazas terminales ciérrase con las notas de J. M. Sacristán (1921) sobre el artículo de Josephy y con la última aportación (1922) de Walter. Algo olvidada por los autores, o desconocida totalmente, la participación de la escuela de Cajal en el estudio de la epífisis, ha sido preciso que Sacristán [1] recuerde lo que se debe a los histólogos españoles. Es evidente (Walter lo reconoce) que el conocimiento de las células neuronoides y de las fibras con mazas terminales con sus verdaderos caracteres corresponde a Achúcarro y hermanos Sacristán, aunque se hallen referencias poco precisas de estas estructuras en el trabajo de Zancla. Por nuestra parte, hace ya tiempo hicimos el estudio de la neuroglia epifisaria y de la estructura propia de las células parenquimatosas, en las que descubrimos la presencia de ciertos bastoncitos protoplásmicos que más adelante serán descritos.

Consideramos casi imposible hacer un resumen de las opiniones vertidas sobre la composición celular del parénquima epifisario. Sin embargo, prescindiendo de la denominación de los tipos descritos por los autores, y apreciando sólo los caracteres morfológicos y texturales, encuéntrase bastante coincidencia en reconocer que en la pineal se asocian en cantidades variables tres tipos o especies celulares: 1.°, células de apariencia nerviosa provistas de apéndices tuberosos y expansiones acabadas en maza; 2.°, células con expansiones fibrilares radiadas, con aspecto neuróglico, y 3.°, células propias o específicas carentes de prolongaciones y con estructuras al parecer secretoras. Y en cuanto a la significación de las expansiones celulares y fibras terminadas en botón, son estimadas como formaciones regresivas (Achúcarro y Sacristán) o progresivas (Josephy, Walter), sin función aparente o en relación con la secreción del liquor (Walter), con función nerviosa eferente (Josephy) o simples fibras de neuroglia (Biondi).

Nuestras pesquisas prueban de manera concluyente que los lobulillos de la pineal están constituídos sólo por dos especies celulares perfectamente diferenciadas, en las que existen algunas variedades: son las *células parenquimatosas* y las *células neuróglicas*. En el presente artículo solamente de las primeras vamos a ocuparnos.

[1] Nos complace hacer constar el gran agradecimiento que debemos al Dr. Sacristán—excelente amigo—por el noble interés con que procura difundir nuestros trabajos.

Material y técnica.

La aplicación al estudio de la epífisis de los modernos métodos de impregnación argéntica de la escuela de Cajal es de tan provechosos resultados, que, sin duda alguna, en ella está la clave para el descubrimiento de las estructuras que hasta ahora se han mostrado refractarias a la coloración. Juzgamos insuficientes (bien lo prueban los litigiosos resultados obtenidos por los investigadores) los métodos preferidos por Achúcarro y Sacristán, Walter, Krabbe y Josephy, porque, siendo capaces, como el de Bielschowsky, de teñir a la vez fibras nerviosas, neuróglicas y conectivas, y todas imperfectamente, es origen de equivocaciones. El método áurico de Cajal, sin reproche para la coloración de la glía intersticial de los lobulillos, no sirve para la tinción de las células parenquimatosas. En cuanto a los procedimientos citológicos generales y los gliofibrilares usados por Dimitrova, Verne, Weigert, etc., tampoco son de elección habiendo métodos argénticos que pueden superarlos.

El estudio de las dos especies de corpúsculos existentes en los lobulillos pineales requiere el empleo, por lo menos, de dos técnicas electivas: una para la impregnación de las células propias del parénquima, y otra para la demostración de la neuroglia intersticial. Nuestro método al carbonato de plata, algo modificado a veces, y el proceder al oro sublimado de Cajal son los que hoy reúnen mejores condiciones para el descubrimiento de los caracteres morfológicos de ambas especies celulares. En cuanto a su estructura, hemos hallado recursos suficientes para observarla en el método de Achúcarro con nuestras modificaciones y en el propio método del carbonato argéntico.

Los resultados de los procedimientos dichos son los siguientes: El método áurico de Cajal tiñe los corpúsculos neuróglicos que se hallan repartidos en la masa de los lobulillos, enviando apéndices protoplásmicos en todas las direcciones. El carbonato de plata, cuya aplicación es susceptible de variaciones para cada estructura, tiñe: 1.°, las células neuróglicas, y sobre todo las gliofibrillas que se entrelazan en el parénquima, y las granulaciones metacromáticas que llenan a veces el protoplasma glial; 2.°, las células parenquimatosas, con sus abundantes expansiones y sus mazas terminales; 3.°, el conectivo, en sus diversas formas ensortijadas, reticulares, fasciculadas, etc. El método de Achúcarro, por último, mo-

dificado convenientemente, es capaz de teñir las gliofibrillas, el conectivo, las estructuras granulares (mitocondrias, granulaciones diversas) y gliofibrilares, etc. Al describir en sucesivos capítulos la neuroglia y el conectivo detallaremos la técnica aplicable a cada caso. Ahora hemos de limitarnos a describir la que seguimos para la *coloración de las células parenquimatosas*, con resultados absolutamente constantes a condición de operar sobre cortes muy finos.

1.°, fijación durante poco o mucho tiempo (mínimum, dos días) en formalina al 10 por 100; 2.°, seccionamiento por congelación; 3.°, tratamiento de los cortes por: solución de nitrato de plata al 10 por 100, 10 c. c.; piridina pura, III gotas. (Puede calentarse 5 a 10′ a 50°; abandonarse algunas horas en la estufa o dejar en frío 24 horas, lo que es preferible. Los cortes deben tomar color ocre más o menos obscuro); 4.°, lavado en agua con II gotas de piridina; 5.°, coloración en: licor de carbonato argéntico, 10 c. c.; piridina, III gotas, calentando a unos 50° hasta que los cortes toman color sepia obscuro; 6.°, lavado en agua común o destilada; 7.°, reducción en formalina al 10 por 100; 8.°, virado en solución áurica, calentando suavemente para que la coloración se refuerce y adquiera tonos cárdenos; 9.°, fijación en hiposulfito de sosa al 5 por 100.

Hemos efectuado nuestras observaciones en unas 50 pineales pertenecientes a individuos de diferentes edades, desde la infancia hasta la senectud, muertos de enfermedades comunes y de procesos encefálicos (corea, parálisis general, tabes, demencia precoz, demencia senil, uremia, meningitis tuberculosa y meningocócica, tumores, etc.). La más joven pertenecía a un niño de ocho años, y la más vieja a un centenario. Aunque nuestro estudio actual se refiere casi exclusivamente a la pineal humana, hemos hecho también exploraciones comparativas en algunos mamíferos (caballo, toro, carnero, cabra) y en algunas aves (pollo, pato, pavo).

Constitución del parénquima.

Si se examina la glándula pineal en coloraciones obtenidas con métodos comunes, a base de hematoxilina y anilinas básicas, hállase en los lobulillos un conjunto de núcleos diseminados, en desorden, y aparentemente sumergidos en el seno de una masa protoplásmica reticulada y de aspecto sincicial. El polimorfismo de tales núcleos y sus diversos grados y

matices de coloración pueden hacer creer que existen varios tipos de células en el parénquima epifisario; pero un atento examen no deja dudas respecto a la sola presencia de dos clases de núcleos, que corresponden justamente a las dos especies celulares que se asocian en la trama.

La diferenciación de tales núcleos no siempre es fácil, sin embargo, a causa de la poca fijeza que en condiciones normales posee su estructura y de la frecuencia con que son asiento de trastornos regresivos.

Por estas circunstancias, aunque indudablemente existen los aspectos nucleares observados por Bizzozero, Dimitrova, Verne, Laignel-Lavastine, etc., no es posible basar en ellos la distinción de las células parenquimatosas y neuróglicas, que exige además el conocimiento de las formas y estructuras protoplásmicas. Ni la configuración, ni el volumen, ni la cromofilia nuclear bastan para distinguir las dos especies de corpúsculos lobulillares.

En la pineal humana solamente se percibe de una manera clara la presencia de núcleos pálidos, con nucleolo bastante manifiesto y finas granulaciones cromáticas, y núcleos obscuros, con aspecto homogéneo o granuloso, provistos de granos cromáticos mayores que en los primeros e irregularmente repartidos. Unos y otros pueden tener forma redondeada, ovoidea o excavada y volumen variable; pero es frecuente que los obscuros sean más pequeños y angulosos, y que los claros aparezcan deformados por arrugas y muestren inclusiones esferulares (bolas de Dimitrova). En las coloraciones con carbonato argéntico, y en algunas obtenidas con el método de Achúcarro y nuestras variantes, es fácil hacer la distinción de ambas variedades de núcleos y apreciar el número respectivo, comprobando que existe un predominio enorme de los corpúsculos específicos sobre los neuróglicos intersticiales.

Las coloraciones específicas del protoplasma de ambas especies de células muestran más claramente la preponderancia de la primera. Así, en las obtenidas con el método áurico de Cajal, son escasos los corpúsculos que ofrecen radiaciones (neuroglia típica), y en las logradas con nuestro proceder son muchedumbre las que se muestran ramificadas (células propias del parénquima).

Prescindiendo de la neuroglia, un primer hecho de gran importancia revelan nuestras preparaciones: que los corpúsculos que constituyen la masa de los lobulillos, es decir, casi todos los que existen en la pineal, son ramificados, y casi todos pueden enviar a los espacios interlobulilla-

res expansiones terminadas en maza. Éstas no son, pues, formaciones pertenecientes sólo a escasos corpúsculos de naturaleza nerviosa incluídos entre las células parenquimatosas o situados en los tabiques conectivos, como Achúcarro y Sacristán, Walter, Krabbe y Josephy supusieran, sino que, por el contrario, están vinculadas a las células propias de la pineal, de las que forman parte, como simple variedad, los supuestos corpúsculos nerviosos.

Sin duda alguna, las coloraciones incompletas hicieron creer en la existencia de células propias de los lobulillos que, aunque con protoplasma anguloso, y hasta con indicios de apéndices, no poseerían mazas terminales, y de células, más voluminosas a veces, guarnecidas de gruesas o finas prolongaciones tuberosas, abundantemente provistas de excrecencias claviformes. Las preparaciones obtenidas con el método de Bielschowsky, y hasta con los de Cajal a la plata reducida y áurico para la neuroglia, muestran a menudo en los lobulillos pineales un entrelazado de expansiones, pertenecientes a las células parenquimatosas o en aparente nexo con ellas, en el que no es posible discernir la constitución verdadera.

Igual acontece en ocasiones con el método de Nissl y hasta con el nuestro al carbonato de plata, siguiendo la técnica para la neuroglia; mas con la variante arriba detallada, resuélvese fácilmente la textura de los lobulillos, obteniéndose pronto la seguridad de que *las llamadas células específicas y células ganglionares representan aspectos distintos de una sola especie de corpúsculos polimorfos.*

Caracteres generales de las células parenquimatosas.

Al estudiar la pineal humana, previa tinción con nitrato y carbonato argéntico, y ver la variabilidad de aspectos que presentan las células ramificadas constitutivas del parénquima, que tan pronto son grandes como pequeñas y emiten apéndices flexuosos acabados en maza como gruesos brazos tuberosos y mamelonados; al indagar la relación que tales variaciones tienen con la edad, y ver que no es posible comprobarla de manera constante; al convencerse de la posibilidad de hallar aspectos parecidos en circunstancias diversas y aspectos diversos en circunstancias parecidas, y sobre todo al confirmar una y otra vez que no existen dos

glándulas iguales, constituye un problema difícil describir en conjunto el parénquima pineal. No habría tal problema si conociésemos con exactitud los caracteres de las células epifisarias en la época fetal y en la primera infancia, pues bastaría tomarlos como tipo y punto de partida y anotar las variaciones de estructura a medida que se presentaren. Mas siendo esto imposible, hemos de contentarnos con describir los aspectos más comunes.

Cuando los cortes son gruesos es sumamente difícil percibir con claridad la procedencia de las abundantísimas y tortuosas prolongaciones que se entrelazan envolviendo a los cuerpos celulares; mas si aquéllos poseen la necesaria delgadez, es facilísimo probar su continuidad con las células del parénquima, observando aspectos como el reproducido en la figura 1.ª, que copia la disposición general de los lobulillos y espacios conectivos que los separan, en una pineal de mujer joven. Véase que el parénquima está constituído por un conglomerado de células de talla y forma muy variables, pero con caracteres comunes que permiten identificarlas.

Todas ellas poseen un núcleo pálido, casi incoloro a veces, con escasas granulaciones cromáticas finas o gruesas bolas de variado aspecto, y semejante a una vesícula redonda u ovoidea, deformada a menudo por arrugas y excavaciones. Este núcleo, que en los grandes elementos puede ser doble, se halla rodeado de protoplasma escaso en unas células y en otras abundante, cuyos principales caracteres son tres: poseer gran avidez por la plata, emitir numerosas radiaciones y ofrecer estructura finamente reticulada.

La apetencia por la plata no es igual en todos los elementos del parénquima, sino que, por lo general, existen corpúsculos, casi siempre los más voluminosos, teñidos con mayor intensidad. Justamente éstos, que destacan sobremanera entre los demás, son los que toman la plata de Bielschowsky y se impregnan con el método de Cajal. Las restantes células se presentan más débilmente coloreadas, y hasta hay algunas apenas perceptibles a causa de su palidez. Como entre unas y otras existe una suave y extensa gradación cromática, no puede haber vacilaciones respecto a su idéntica naturaleza.

El principal carácter celular está representado por las expansiones. Todos los corpúsculos del parénquima, sean cualesquiera su volumen, forma y cromaticidad, emiten apéndices más o menos numerosos que irradian en todos los sentidos o se polarizan en una, dos o tres direccio-

nes, y que, siguiendo un curso flexuoso, se pierden en el interior de la masa lobulillar, u orientándose, casi en línea recta, hacia los espacios conectivos perivasculares, terminan en ellos por extremos abultados.

Del entrelazamiento de estas prolongaciones resulta constituído el parénquima pineal por una trama espesa e inextricable formada por somas celulares con prolongaciones tortuosas y enmarañadas, que se tocan y confunden, se entrecruzan y retuercen en forma de glomérulos y son casi siempre imposibles de seguir, salvo en las francamente orientadas hacia los vasos. Se comprende, ante la riqueza de prolongaciones celulares, la necesidad de estudiarlas con métodos altamente electivos. Sin embargo, en ocasiones puede ser obstáculo para el análisis el exceso de filamentos coloreados. Algo favorece este designio la ligera retracción producida en el protoplasma por los reactivos impregnadores; pero ella no basta si los cortes son espesos. El aspecto de conjunto de la pineal que ofrecemos en la figura 1.ª reproduce, con la fidelidad posible cuando tantos corpúsculos radiados se asocian estrechamente, el complicado plexo que forman las dendritas celulares. En el interior de los lóbulos *(A)* existen filamentos libremente acabados en punta, y en el límite *(B)* de los espacios interlobulares *(C)*, así como en la proximidad de los vasos profundos *(D)*, abundantes hebras con mazas terminales.

Consideramos de la mayor importancia para la interpretación de las células parenquimatosas el conocimiento del curso y terminación de sus prolongaciones y la comprobación de analogías con las expansiones nerviosas o neuróglicas, ya que con ambos nombres han sido descritas. En general, el protoplasma emite algunas fibras finas y uno o varios brazos principales que en su mayoría se dirigen al borde de los lobulillos, disociándose más o menos en su camino, para terminar en él por un pincel de apéndices abultados. Las expansiones finas, a su vez, siguen un camino tortuoso, asociadas a fibras homólogas, y se pierden entre ellas o van a terminar muy lejos, cerca de los vasos endo o exolobulares, por su correspondiente mamelón.

Como datos seguros respecto al comportamiento de las expansiones celulares tenemos los siguientes: 1.°, que a una gran parte de ellas no es posible seguirlas hasta su terminación; 2.°, que existen muchas células cuyas expansiones acaban libremente, por extremos filiformes, entre los elementos congéneres; 3.°, que son también muchísimas las que terminan en maza, en contacto con las formaciones conectivas que rodean a los vasos.

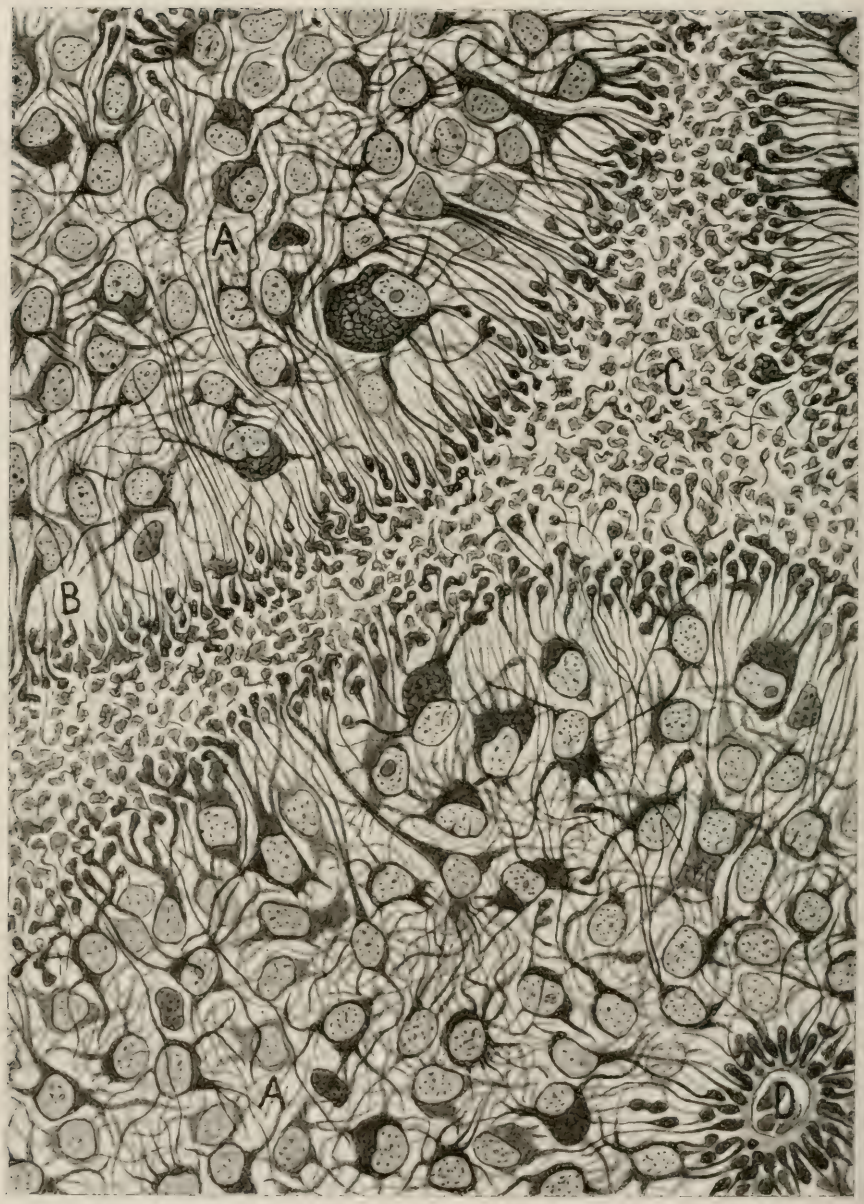


Fig. 1.ª—Pineal de mujer joven: *A*, células parenquimatosas; *B*, radiaciones marginales claviformes; *C*, espacio interlobulillar sembrado de mazas; *D*, vaso con abundantes mazas apoyadas en la adventicia.

Un examen cuidadoso de los tipos morfológicos más frecuentes prueba que no se reducen a los dos percibidos, con sutil observación, y exactamente descritos por Achúcarro y Sacristán, que Walter y Josephy han confirmado con leves variantes, sino que son muy numerosos. Entre las células de cada lobulillo y de cada pineal se dan variaciones enormes de forma y de tamaño, que serían clasificables si no estuvieran unidas por grados insensibles. Podríamos hablar de células grandes, medianas y pequeñas si el volumen del soma tuviese para nosotros valor preferente al del comportamiento de sus expansiones. En tal caso, describiríamos células de gran talla con protoplasma hinchado, provisto de limpio retículo y erizado de gruesas expansiones tuberosas; células de tamaño mediano con cuerpo redondeado, mas intensamente teñido, y guarnecidas de finos apéndices, a menudo dispuestos en pincel y acabados en maza, y células pequeñas con protoplasma escaso y pálido, provisto de largas y tenues expansiones.

Si, por el contrario, estimásemos más interesantes el número, longitud y polarización de los apéndices emanados del soma, podríamos hacer otras tantas divisiones en células mono, bi y multipolares, con muchas o pocas expansiones largas o cortas, gruesas o delgadas. Pero todo esto tiene importancia secundaria, y preferimos consignar: 1.°, que las células centrales de los lobulillos suelen emitir apéndices en toda su periferia, ofreciendo un tipo irregularmente estrellado; 2.°, que las células marginales tienden a polarizar sus prolongaciones hacia afuera, aunque no es raro que su protoplasma emita brotes en la parte superficial y en la profunda, pareciendo mono, bi o multipolares.

Podría también hacerse una separación de los corpúsculos con prolongaciones terminadas en punta y con prolongaciones terminadas en maza, añadiendo la disposición intermedia; pero, insistimos, consideramos imposible e inútil hacer una clasificación enriqueciendo la nomenclatura al uso.

Principales tipos morfológicos.

En la figura 2.ª aparecen algunos corpúsculos pertenecientes a la pineal de un sujeto joven muerto de meningitis. Las células *A* y *C*, que se hallaban situadas en el borde de un lobulillo, se caracterizan por poseer un grueso núcleo redondo o reniforme situado marginalmente y un pro-

toplasma erizado de abundantísimas prolongaciones largas, flexuosas, a veces dicotomizadas y siempre acabadas en punta, que se entrelazan como cabelleras y dan a los corpúsculos aspecto medusoide. En el grupo *A*, todos los apéndices están orientados hacia la profundidad de los lobulillos, pero en el grupo *C* tienden a adquirir diversas direcciones. La célula *B* hallábase situada en la región marginal de la glándula, envuelta por fibras neuróglicas, y muestra sus múltiples expansiones vueltas hacia el soma.

Estos aspectos celulares, sin mazas, abundan considerablemente en pineales de individuos jóvenes, a condición de que no posean acentuados

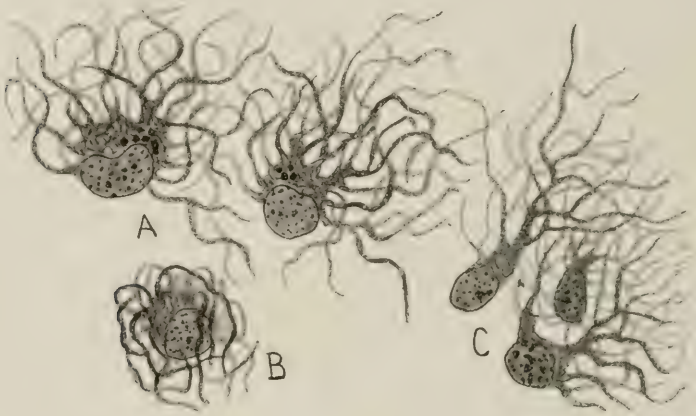


Fig. 2.ª—Células parenquimatosas de la pineal de un individuo joven: *A*, corpúsculos de tipo medusoide; *B*, célula con apéndices doblados hacia el soma; *C*, grupo celular con el plexo formado por sus prolongaciones.

signos de regresión. Suelen ocupar las partes profundas de los lóbulos y sobre todo las regiones marginales de la glándula donde aquéllos se hallan en parte envueltos por neuroglia (fig. 10, *A*). No es raro encontrarlos, sin embargo, aunque menos abundantes, en glándulas profundamente alteradas, pero en ellas se requiere acudir precisamente a dichos lobulillos periféricos.

Es bien sabido que la división de la pineal humana en lóbulos se manifiesta mucho en la profundidad del parénquima, donde el conectivo perivascular adquiere considerable desarrollo; pero no ocurre así en la periferia del órgano, donde existe una capa neuróglica subpial, más espesa cuanto más cercana a las comisuras. En esta región, las células parenquimatosas no se hallan asociadas en grandes masas, envueltas por vasos,

sino que forman pequeños grupos y hasta quedan en parejas y aisladas. Hallándose rodeadas de neuroglia fibrilar (figs. 3.ª y 6.ª), dichas colonias celulares se desenvuelven a veces con dificultad y hasta parecen adquirir menor desarrollo expansional que muchos corpúsculos lobulillares. Sus expansiones, siempre numerosas, son filiformes e irradian de la totalidad o de una parte de la superficie somática, expandiéndose libremente si es floja la trama que las rodea (fig. 6.ª), e incurvándose hacia el cuerpo celular, envolviéndole en un cestillo o glomérulo más o menos complicado (figura 2.ª, *B*), si la barrera neuróglica es muy densa. A veces, no obs-

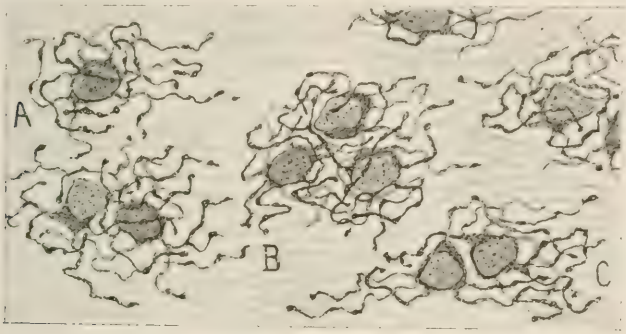


Fig. 3.ª—Región marginal de la epífisis de un adulto: *A*, célula parenquimatosa aislada; *B* y *C*, pequeñas agrupaciones celulares rodeadas de fibras neuróglicas.

tante, dichas expansiones marchan largo trecho en la dirección de las fibras neuróglicas, de las que es fácil distinguirlas por sus diferencias de tinción.

En las glándulas en regresión avanzada suelen sufrir también las células que describimos algunos cambios, consistentes en la aparición de aspectos nudosos en las prolongaciones, que acaban entonces, con frecuencia, en abultamientos rudimentarios (fig. 3.ª). En algún caso, solamente algunos apéndices muestran ensanchamientos terminales, con los caracteres copiados en la figura 6.ª, *B*, o adquiriendo mayores proporciones.

Es raro que en estas células marginales llegue la deformación de las expansiones al grado máximo que se observa en ciertos lobulillos y no rara vez en la totalidad de los que componen el parénquima, de cuyos aspectos singulares es buen ejemplo la figura 4.ª, correspondiente a la pineal de un hombre adulto. Todas las expansiones celulares parecen poseer abultamientos terminales bastante voluminosos y agrupados de múl-

tiples maneras. En este caso, que pudiera corresponder a un estado atrófico muy avanzado, con achicamiento del parénquima glandular, las expansiones son cortas en su mayoría y parecen haberse retraído. Unas buscan a los vasos que envuelven o atraviesan los lobulillos para terminar en contacto con su adventicia, o después de alejarse de ella en marcha retrógrada. Otras acaban lejos de los vasos, ora reuniéndose en pelotones o franjas, ora aisladamente ante el obstáculo de un cuerpo celular. Con fre-

Fig. 4.ª—Pineal de un hombre adulto en la que existen abundantísimas mazas, tanto en la periferia de los lobulillos como en su espesor.

cuencia, dos o más células, dispuestas frente a frente, establecen íntimo contacto por intermedio de sus prolongaciones abultadas.

Más frecuentes que estos casos de extrema formación de mazas son aquellos en que se desarrollan moderadamente, adoptando la disposición reproducida en la figura 1.ª, donde las mazas celulares son raras en el interior de los lobulillos, excepto en contacto con los vasos; y, en cambio, las radiaciones marginales ofrecen copiosísimos abultamientos que parecen llenar los espacios perivasculares.

De los infinitos tipos celulares existentes en la pineal del adulto y del viejo hemos reproducido algunos en la figura 5.ª Los corpúsculos *A*, *B* y *C* tienen la mayor parte de su protoplasma dirigido hacia el borde lobulillar, formando: en *A*, un grueso brazo muchas veces dividido en ramas

cada vez más finas, todas ellas acabadas en botón; en *B*, varias delgadas y breves expansiones emanadas directamente del soma y asimismo claviformes; en *C*, numerosas digitaciones gruesas y delgadas, con remates dilatados. Las células *D*, *E*, *F* y *G* son tri o multipolares, y sus ramas,

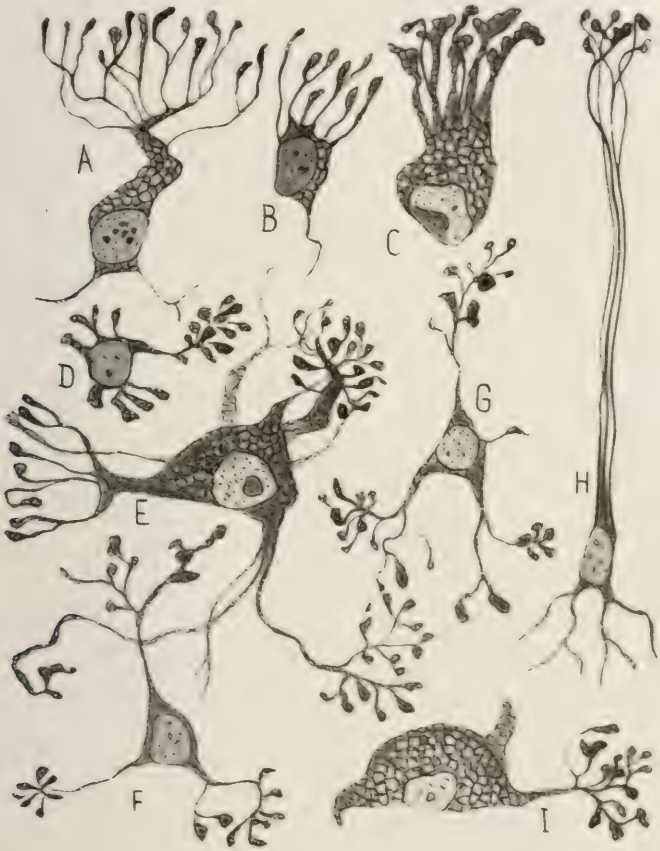


Fig. 5.ª—Algunos tipos morfológicos de las células parenquimatosas con apéndices claviformes.

unas veces muy cortas, como tuberosidades (*D*), y otras largas, terminan en penachos o ramilletes foliados, ora en la periferia, ora en la profundidad de los lobulillos. El corpúsculo *H*, cuya situación era más profunda, ofrécese con varios apéndices finos, estirados hasta tocar al conectivo perilobulillar. La célula *I*, por último, hállase tumefacta, y en una de sus ramas muestra bello penacho terminal. Todas las células exhiben proto-

Fig. 6.ª—Agrupaciones celulares envueltas por neuroglia en la región superficial de la epífisis: *A*, *C*, *D*, *E*, células con penachos de apéndices, algunos claviformes; *B*, prolongaciones largas con ensanchamientos terminales; *F*, célula neuróglica; *G*, fibras neuróglicas abultadas en maza.

plasma finamente reticulado, que alberga con frecuencia granos de pigmento.

No creemos necesario insistir ya acerca del polimorfismo de estas células, que llega al punto de no hallarse dos iguales. El volumen del soma, el número, espesor, dicotomías, longitud, sitio y manera de terminar las expansiones hacen infinitos sus aspectos.

Los descritos son fáciles de comprobar con cierta frecuencia en todas las pineales, pero son más raras las formas monstruosas que vamos a describir, que se hallan repartidas por el parénquima (ocupando preferentemente la región marginal de los lobulillos y hasta los espacios que separan a éstos), o forman acúmulos en ciertos parajes de estructura profundamente modificada por hiperplasia neuróglica, por aparición de *acervulus* o por exuberancia conectiva. Estas circunstancias suelen reunirse, sin constancia ni exclusivismo, en las pineales de individuos viejos, pero también con independencia absoluta de la edad, que no es indispensable para que la epífisis se altere [1].

La forma y caracteres de los corpúsculos neuronoides hallados por Achúcarro y Sacristán con el método de Cajal, y por otros autores con el de Bielschowsky, coincidentes en gran parte con los que ofrecen las células moderada y grandemente hipertróficas, hacen creer que fueron células semejantes las observadas por los citados neurólogos, a quienes fué imposible descubrir las formas menos alteradas.

Sin duda alguna, poseen a veces las células epifisarias tal apariencia nerviosa, que el ánimo tendería a inclinarse a estimarlas como tales si la reflexión no le contuviera. Precisa reconocer que la interpretación dada por Achúcarro y los hermanos Sacristán (investigadores habituados a la observación de células nerviosas), tuvo sobradas razones en que apoyarse, siendo quizás una de las principales la creencia de que constituían elementos distintos de las células parenquimatosas. Hoy no está el problema en considerar nerviosas, neuróglicas o específicas a unas cuantas células diseminadas en la pineal, sino en definir a este órgano como ganglio nervioso, como glándula neuróglica o como formación de jerarquía diferente.

Mas antes de discutir ese problema, digamos algo de los monstruosos corpúsculos copiados en la figura 7.ª, que tanto recuerdan a los dise-

[1] Bueno será recordar, a este respecto, que hasta en niños se comprueba la presencia de quistes y la aparición de otros trastornos estructurales.

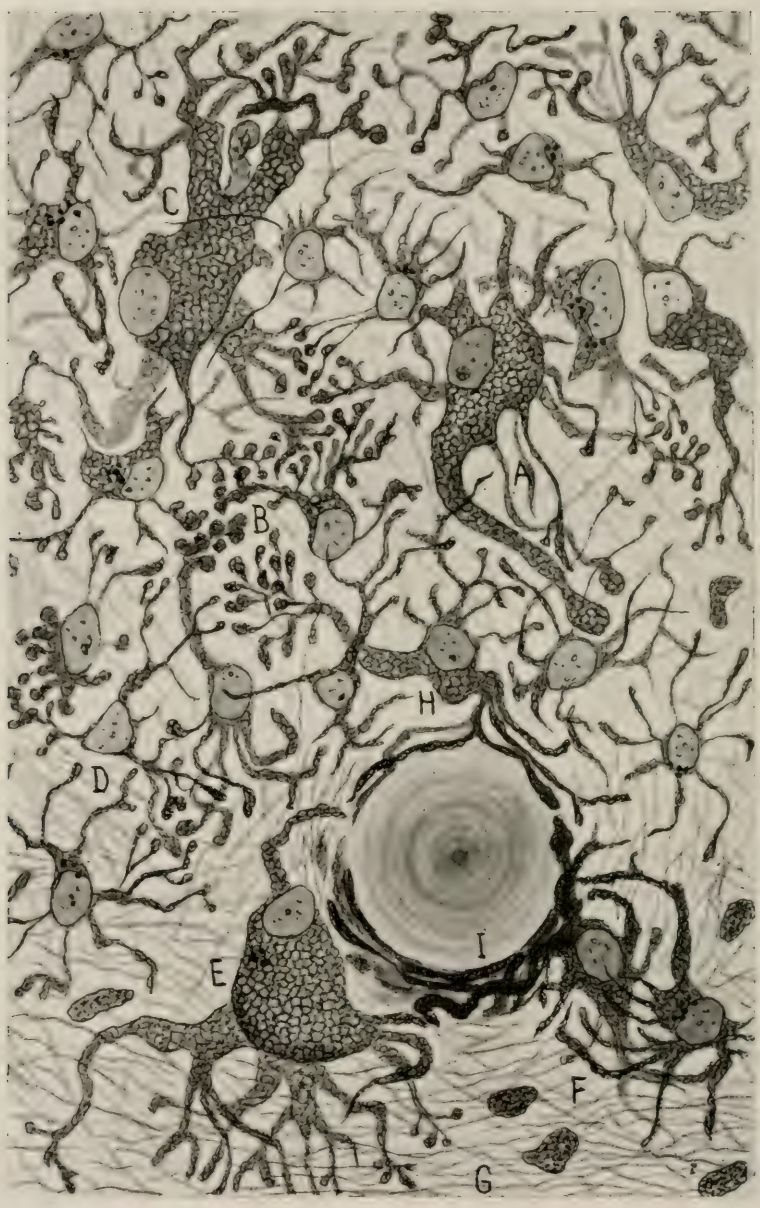


Fig. 7.ª—Células parenquimatosas hipertróficas en una pineal con marcados signos de regresión: *A*, *C*, *E*, corpúsculos gigantes con numerosos brazos tortuosos; *F*, *H*, células profundamente alteradas por la proximidad de un acervulus *(I)*; *B*, agrupación de expansiones abultadas; *D*, células de tipo más pequeño; *G*, neuroglia pálidamente teñida.

ñados por Achúcarro y sus colaboradores. En torno a una concreción calcárea (*I*), algunas células (*F*, *H*), intensamente teñidas, emiten prolongaciones orientadas hacia el cuerpo extraño, con tendencia a envolverle. Los corpúsculos *A*, *C* y *E* ofrecen talla gigantesca, y su protoplasma se extiende en numerosos brazos retorcidos y tuberosos que, previa ramificación, más o menos copiosa, acaban por abultamientos. Todas las células monstruosas ofrecen un retículo perfectamente teñido, formado por débiles fibrillas entrecruzadas en plexo, limitando pequeños espacios no rara vez ocupados por pigmento negro. En cuanto al núcleo, es casi siempre excéntrico y hasta sobresale en ocasiones en la superficie celular como una vejiga clara.

Comportamiento de las prolongaciones.

Concedemos una gran importancia a la manera de comportarse las prolongaciones celulares en los lóbulos y espacios intermedios, porque en ella ha querido basarse la interpretación funcional de las células del parénquima. Hemos reconocido la posibilidad de que todas ellas posean apéndices en clava e indicado los casos en que tal fenómeno adquiere mayor pujanza; precisa, pues, que hagamos ahora algunas indicaciones acerca del porqué de su formación.

Si se relaciona el número de apéndices de las células con el de mazas existentes de ordinario en la zona marginal, se reconoce la tendencia manifiesta de aquéllos por buscar la superficie de los lobulillos. Con frecuencia, sin embargo, se dirigen hacia los vasos endolobulares o terminan libremente alejados de su influencia. ¿Qué es lo que atrae y orienta a las expansiones?

Al observar la predilección por situarse y terminar alrededor de los vasos, parece que es a ellos donde se dirigen. A veces, en efecto, es tan grande el número de mazas perivasculares, que sorprende el hallazgo de verdaderos montones, en los que difícilmente pueden ser individualizadas, pues se tocan y confunden en toda la extensión de los espacios conectivos. Son muy frecuentes en la pineal del adulto los aspectos copiados en las figuras 1.ª, *C*, *D*, y 8.ª, *C*, y no escasean los que se parecen a la figura 4.ª, en la que, con el fin de hacerla comprensible, hemos tenido que simplificar el número de mazas visibles en la preparación correspondiente, reduciéndolas a las de un solo plano.

Fig. 8.ª—Pineal hipertrófica de un hombre adulto: *A*, células parenquimatosas; *B*, haz de prolongaciones largas que acaban en el espacio conectivovascular en forma de mazas *(E, F, G, I)*; *C*, abultamientos claviformes de las radiaciones marginales; *H*, fibra axonoide muy larga.

Tal tendencia a acercarse a los vasos, que tanto imita a la que ofrecen los apéndices neuróglicos, según demostraciones de Cajal y sus discípulos (Achúcarro especialmente), no posee con ellos absoluta homología. La neuroglia busca a los vasos, aunque estén distantes, o envía expansiones a la pía madre, estableciendo con estas formaciones íntimo contacto. Los corpúsculos epifisarios no ofrecen, ni siquiera en individuos jóvenes, inserciones vasculares ni meníngeas mediante pies ensanchados. Al menos, nunca las hemos visto. Por el contrario, en la pineal del niño, donde ya son visibles mazas abundantes, y en algunos parajes de la del adulto, las prolongaciones pasan a menudo cerca de los vasos sin detenerse ni

Fig. 9.ª—Pineal de un adulto: *A*, células con múltiples expansiones entrelazadas; *B*, vaso envuelto por una serie de apéndices celulares incurvados.

modificarse, y hasta puede darse el caso de que resbalen formando asas en torno de la superficie vascular, adosándose a ella íntimamente, como en la figura 9.ª aparece representado. Dicha imagen está copiada de una pineal de adulto con escasos fenómenos involutivos, y prueba que casi todas las células situadas en el espesor de los lobulillos (*A*) tienen prolongaciones puntiagudas extraordinariamente numerosas que no sufren modificación alguna en contacto con el capilar vecino (*B*). En cambio, en la misma glándula eran numerosas las radiaciones marginales acabadas en maza. Esto parece indicar, aunque no deba señalarse como regla, que no son los vasos los que poseen dendrotropismo, sino, más probablemente, el conectivo que los envuelve; fenómeno incidente, a juicio nuestro, con el que ocurre en la neuroglia, con la diferencia de que en ésta los pies ensanchados se insertan en el revestimiento conectivo interno de los vasos, en tanto que en la pineal las terminaciones en maza tienen lugar por fuera de la adventicia.

Sería lógico, si las prolongaciones se estirasen para alcanzar a los vasos, que se detuviesen en su presencia, y en el caso de que su masa creciese sufrieran engrosamientos; pero no ocurre así, sino que las prolongaciones siguen creciendo en longitud, y al no poder pasar se doblan y retroceden.

Más verosímil parece, en opinión nuestra, que las prolongaciones de las células pineales sean atraídas por el conectivo cuando en virtud de un proceso progresivo-regresivo (progresivo en cuanto es hiperplásico; regresivo en cuanto es suscitado por estímulos anormales) el protoplasma acrecienta su masa; sin embargo, no podemos estar tampoco muy seguros de ello.

Todo lo dicho sobre las mazas perivasculares puede aplicarse a las radiaciones marginales de los lobulillos, puesto que una gran parte de ellas pertenece al sistema de vasos periféricos. Mas al nivel del borde lobulillar, donde el conectivo, primitivamente perivascular, se esponja y ensancha los espacios interlobulares, formando a los islotes pineales una suerte de membrana limitante, las radiaciones proceden de dos modos. Uno es el descrito: al hallar la barrera conectiva que se opone a su paso, se detienen y abultan, y a veces retrogradan. El otro consiste en que a nivel de los enrarecimientos de la trama conjuntiva, allí donde existen amplios espacios, las prolongaciones, en pujante crecimiento, se desbordan y avanzan por los espacios del retículo. De tal fenómeno es ejemplo la figura 8.ª, que pertenece a una pineal cuyo tamaño era algo mayor de lo normal (hombre adulto). A nivel del tejido conjuntivo, incoloro en la preparación, detiénense las radiaciones marginales ensanchándose en mazas multiformes *(C)*. De trecho en trecho, un gran haz de fibras *(B)* desciende al dilatado espacio conectivo vascular. Es frecuente que las radiaciones marginales de las células parenquimatosas (fig. 1.ª) se asocien en fascículos y recorran así largos espacios; mas el caso copiado en la figura 8.ª, sin ser excepcional, es desusado, tanto por el número de fibras asociadas como por la enorme longitud de algunas de ellas. Al ganar los espacios conectivos e irradiar en todas las direcciones incúrvanse tales filamentos de múltiples maneras, y siguen un trayecto complicado difícil de perseguir. En general, estas fibras larguísimas (algunas de las cuales pueden ser seguidas largo trecho) producen la impresión de verdaderos cilindro-ejes (figura 8.ª, *H)*, y hasta se piensa en ello seriamente cuando su terminación se oculta a nuestra mirada. Sin embargo, el examen de fibras idénti-

cas, algo más cortas, que terminan escalonadamente por ensanchamientos (fig. 8.ª, *E*, *F*, *I*) nos disuade en absoluto de aquella creencia.

Aunque jamás hemos percibido en las células parenquimatosas la existencia de un apéndice con caracteres de axón, esto es, más largo y fino que todos los demás, y nunca hemos podido encontrar ni siquiera indicios de que algunas fibras axonoides ganen las comisuras, para cerciorarnos más del carácter no nervioso de los largos apéndices, hemos prescindido de perseguir a los que proceden de las células lobulillares, por lo intrincado de su curso, buscando en los bordes de la glándula, cerca de las co-

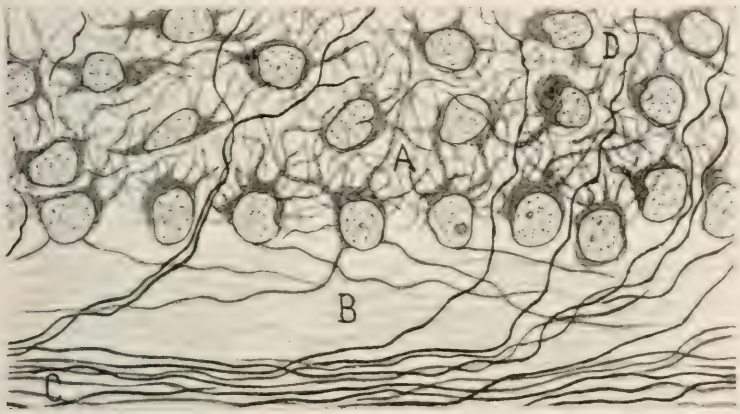


Fig. 10.—Región marginal de la epífisis: *A*, células parenquimatosas con expansiones profundas asociadas en plexo; *B*, apéndices descendentes axonoides; *C*, manojo de fibras nerviosas que se dirigen al parénquima; *D*, fibra nerviosa terminal.

misuras, imágenes más demostrativas. En tales regiones, donde domina el tejido neuróglico y existen indudables fascículos nerviosos; donde no se encuentra tejido conjuntivo en contacto con el parénquima, es fácil ver lo que aparece en la figura 10. Los corpúsculos parenquimatosos (*A*) emiten incontables apéndices que forman complicado plexo hacia el interior; mas en su parte externa, donde existe neuroglia, solamente emiten escasas expansiones, que se parecen mucho a neuritas (*D*); pero siguiéndolas se ve que acaban después de breve recorrido a lo largo de las fibras neuróglicas. Podríamos creerlas, sin embargo, rudimentos de axones, si no existiesen corpúsculos provistos de dos o tres fibras idénticas que marchan en opuestas direcciones. En la figura 6.ª hay otro ejemplo de prolongaciones axonoides que terminan por mazas fusiformes (*B*) en el plexo neuróglico marginal de la glándula.

Por lo demás, en estos territorios marginales es fácil ver fascículos nerviosos (fig. 10) que, disociándose, penetran en el parénquima y terminan entre sus células. Pero de estas fibras, que según nuestro maestro Cajal forman un plexo complicado, no hemos de tratar aquí.

Y ahora, vistas las analogías y diferencias de las expansiones que nos ocupan con la neuroglia y fibras nerviosas, ¿qué es lo que aquéllas representan? Evidentemente son expresión de una hipertrofia celular, producida por irritaciones, quizás anormales, que se manifiesta unas veces por aumento del protoplasma somático y otras del protoplasma expansional.

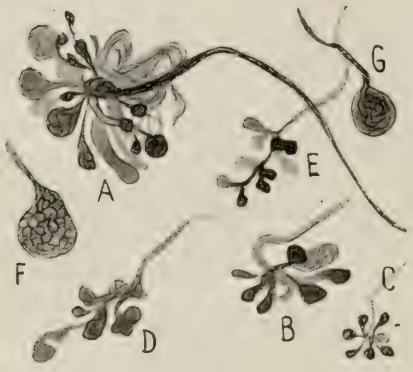


Fig. 11.—Algunas maneras de terminar las expansiones de las células pineales: *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, en rosetas y ramilletes; *F*, *G*, en mazas reticuladas.

En las aves, donde la pineal está formada por cavidades revestidas de epitelio más o menos diferenciado, obsérvase lo que reproducen las figuras 12 y 19 (pineal de pavo). Las células epiteliales poseen en su protoplasma a manera de cordón fibrilar que, en contacto con el conectivo, se ensancha ligeramente o se disocia en raicillas terminales (figuras 12, *B*, y 19, *C*). En ocasiones algún corpúsculo se prolonga en un largo filamento hasta llegar al conectivo (fig. 19, *E*). Algo que se parece a esto pudiera presidir la formación de las radiaciones marginales de las células parenquimatosas, que serían así un remedo de la primitiva implantación celular del divertículo epifisario, antes de perder la ordenación ependimal.

No deja de ser interesante, desde el punto de vista de la histología comparada, que en algunos mamíferos, como los bóvidos, donde la pineal no se descompone en lóbulos y existen vasos abundantes envueltos por escaso conectivo, las células parenquimatosas (fig. 13, *A*) emiten solamente contadas expansiones (2 a 6, rara vez más), bastante gruesas en su origen y poco a poco adelgazadas, hasta acabar en punta muy lejos del soma. La desemejanza morfológica de estas células y las de la pineal humana es notoria. Diríase que se trata de células de evolución detenida y caracteres epitelioides. En ellas jamás hemos observado ni siquiera rudi-

mentos de mazas, lo que indica que éstas no son una estructura constante con significación funcional.

Ni en las aves ni en los mamíferos estudiados por nosotros parecen ocurrir las hipertrofias celulares ni la aparición de prolongaciones con extremos abultados [1]. Siendo éstos más abundantes en las pineales en estado de involución avanzada, no puede dudarse que se relacionan con él. Mas no podemos saber en virtud de qué trastornos locales se produce la hipertrofia de las expansiones y aparecen las pujantes bolas de crecimien-

Fig. 12.—Pineal de pavo: *A*, células epiteliales con haces fibrilares descendentes; *B*, raicillas celulares implantadas en el conectivo; *C*, células pálidas; *D*, diplosoma; *E*, penacho de flagelos.

to reaccional, tan parecidas en esencia a las que se engendran en las células y fibras nerviosas, magistralmente estudiadas por Cajal. Para nuestro maestro, «es muy posible que el atraso de los axones en su marcha y un atasco insuperable entre bandas conectivas o manojos nerviosos sean condiciones de la hipertrofia de tales mazas».

En suma: las células parenquimatosas de la pineal humana tienen gran tendencia a hipertrofiarse. Esta hipertrofia puede afectar al soma y a las expansiones. Cuando éstas tropiezan con obstáculos (conectivo, cuerpos celulares), se detienen y abultan. Cuando encuentran camino libre, se alargan considerablemente semejando axones. Así adoptan disposiciones semejantes a las de las neuronas simpáticas, que poseen dendritas cortas

[1] Uemura y Josephy señalan su presencia en el caballo. La falta de material nos ha impedido confirmar su existencia.

o largas, detenidas éstas dentro de la cápsula o proyectadas al exterior. Mas aunque existen concordancias morfológicas, como la emisión de brotes numerosos acabados en la barrera capsular o conectiva, no faltan diferencias estructurales dignas de ser tomadas en consideración.

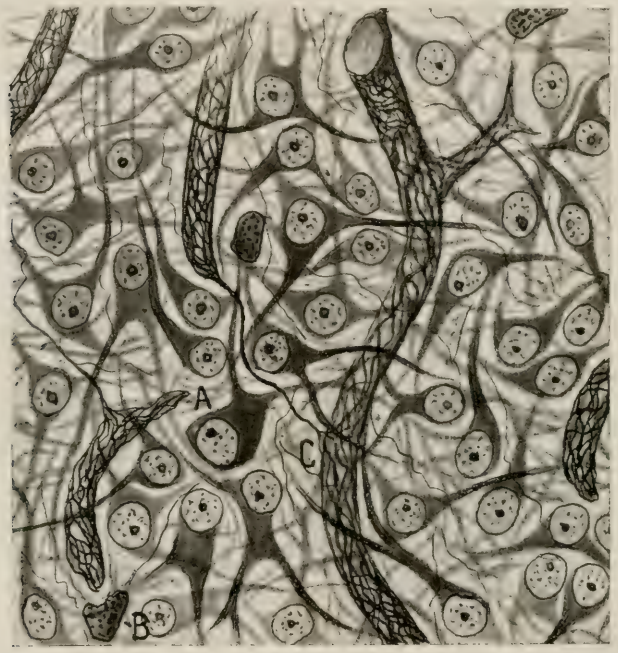


Fig. 13.—Pineal de toro: *A*, células parenquimatosas con escasas y gruesas expansiones; *B*, núcleo neuróglico; *C*, vaso.

Estructura de las células parenquimatosas.

Los principales problemas a cuya resolución puede contribuir el conocimiento de la estructura son tres: ¿Poseen las células parenquimatosas textura incidente con la de los corpúsculos nerviosos? ¿Son texturalmente homólogas de los gliocitos? ¿Constituyen, en fin, un nuevo tipo de células, tal vez secretor? La contestación afirmativa a cualquiera de estas preguntas basta para definir al órgano pineal.

Todos los investigadores han mostrado interés por conocer la organización de las células que estuvieron a su alcance, esforzándose especialmente en descubrir signos de actividad secretora, en la hipó-

tesis, cada día más en peligro, del carácter glandular endocrino de la epífisis.

Así, los que estudiaron las células de apariencia nerviosa asignándoles carácter simpático, se fijan especialmente en los detalles del retículo protoplásmico (Achúcarro y Sacristán); los que las suponen de naturaleza neuróglica, se interesan por descubrir la manera de engendrarse las gliofibrillas (Verne); los que piensan, por último, que son células secretoras, buscan, y creen encontrar a veces, formaciones relacionadas con la secreción (Dimitrova).

Nuestras observaciones sobre la textura se basan en los métodos de Cajal (plata reducida con fijación alcohólica o piridínica), Bielschowsky, Achúcarro (con nuestras variantes), Nissl (a la toluidina) y el nuestro al carbonato de plata con fijación en formol simple o bromurado. Con ellos nos hemos propuesto demostrar los caracteres del retículo protoplásmico del núcleo, del centrosoma, mitocondrias y granos de secreción.

El protoplasma de las células parenquimatosas posee siempre un retículo muy delicado, tanto más visible cuanto más voluminoso es el soma, constituído por fibrillas delgadísimas que forman en toda la extensión del protoplasma (comprendidas las prolongaciones y sus mazas terminales) un retículo continuo, sólo reemplazado a lo largo de las expansiones por una fibrilación longitudinal. Ese retículo es bien visible en algunos corpúsculos representados en la figura 1.ª y sobre todo en los de las figuras 5.ª y 7.ª y en las mazas *F*, *G* de la figura 11. La figura 20 muestra una célula nerviosa verdadera, excepcionalmente hallada en un corte, en la que son bien visibles las neurofibrillas, que forman un retículo flojo que puede ser comparado con el de las células del parénquima.

El núcleo ha merecido indagaciones especiales desde que Dimitrova señaló la presencia en su interior de ciertas esférulas, cuya significación es todavía objeto de controversia. Unos, como Dimitrova, Krabbe y Laignel-Lavastine, consideran a tales bolas como signo de actividad secretoria del núcleo, en tanto que otros, como Achúcarro y Sacristán, Biondi y Walter, las interpretan como signos regresivos dependientes de deformaciones nucleares.

Estando ya este asunto suficientemente discutido por los investigadores, limitámonos a manifestar nuestra conformidad absoluta con la interpretación dada por Achúcarro y Sacristán. Si no hubiera otras razones en que fundarla, porque nos repugna como histólogo que el núcleo inter-

venga en la secreción de la manera admitida por Dimitrova y Krabbe (que sería peculiar de la epífisis y sin semejante en las células más activamente secretoras), pero principalmente porque no creemos que las células parenquimatosas posean actividad secretora en el momento en que las hemos estudiado, y, en suma, porque es sencillísimo demostrar con los métodos que tiñen la membrana nuclear que se trata de excavaciones, arrugas y pliegues que imitan o constituyen inclusiones protoplásmicas, en las que quedan retenidas las materias colorantes y en las que se comprueba a veces una reticulación idéntica a la del protoplasma. La figura 14 copia algunos de los infinitos aspectos que hemos observado con la primera variante nuestra al método de Achúcarro.

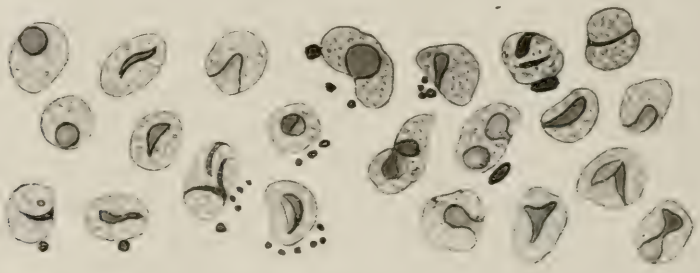


Fig. 14.—Algunos aspectos que ofrecen los núcleos deformados por arrugas y con inclusiones protoplásmicas.

En cuanto a los otros caracteres nucleares, sólo interesa que hagamos constar que nunca hemos observado el grueso nucleolo y los grumos basófilos característicos de las células nerviosas, sino un nucleolo de tipo más bien pequeño y algunas granulaciones cromáticas diseminadas en el carioplasma. Para el conocimiento de las variaciones de intensidad de la coloración nuclear remitimos al lector a los trabajos de Bizzozero, Dimitrova y Verne. Sólo añadiremos, por nuestra parte, que las consideramos en relación probable con fenómenos regresivos, a no ser que prefiramos interpretarlas como expresión de momentos funcionales.

Réstanos para terminar estas notas estructurales, ya demasiado extensas, mencionar la presencia en el protoplasma de las células parenquimatosas de las siguientes formaciones:

1.ª Un condrioma formado por diminutas mitocondrias y cortos condriocontos, difusamente repartidos por el cuerpo celular y parte de las expansiones (fig. 15, *A*).

2.ª Granulaciones pigmentarias gruesas intensamente argentófilas, que forman una pequeña pléyade cerca del núcleo y a veces se reparten en el citoplasma (fig. 15, *B*).

3.ª Corpúsculos esferulares de diferentes dimensiones que tienen el carácter de productos degenerativos, a veces lipoides (fig. 15, *C*).

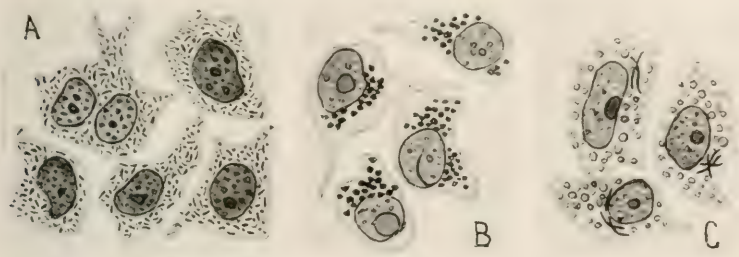


Fig. 15.—Estructuras granulosas de las células del parénquima: *A*, mitocondrias y condriocontos; *B*, pigmento; *C*, globulillos debidos en parte a substancias lipoides.

4.ª Bastoncitos o cortos filamentos yacentes cerca del núcleo. Tales bastoncitos constituyen una formación constante de las células parenquimatosas dada a conocer por nosotros en 1916. Cada célula consta de uno o varios filamentos rígidos y gruesos situados en el espesor del protoplasma, junto al núcleo, agrupándose de modos diversos (en aspa, en es-

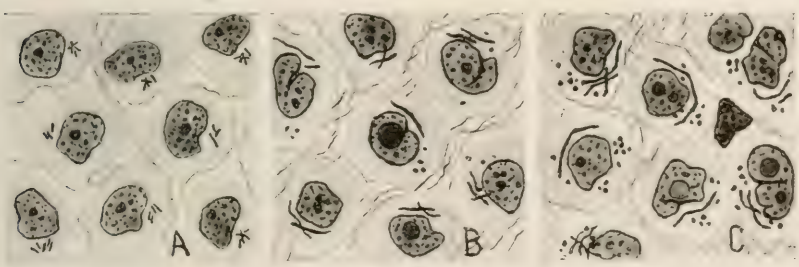


Fig. 16.—Bastoncitos situados en el protoplasma de las células parenquimatosas: *A*, en el niño; *B*, en el adulto; *C*, en el viejo. Obsérvese el progresivo alargamiento en concordancia con la aparición de arrugas nucleares y pigmentos.

trella, en haz). Son unas veces de espesor uniforme, pero no es raro que muestren abultamientos fusiformes o en maza, ni que sus extremos sean puntiagudos.

Al observar que los bastoncitos de las células pineales y los que poseen las células ependimarias dislocadas tienen idénticos caracteres de

forma y colorabilidad, y ver que los granos subciliares del epéndimo se alargan al desplazarse los corpúsculos donde yacen, no vacilamos en relacionar a los bastoncitos de las células parenquimatosas con los blefaroplastos de las ependimarias primitivas. El resultado de investigaciones ulteriores efectuadas en el hombre y mamíferos corrobora nuestra primera suposición.

La figura 16 copia tres fases de progresivo alargamiento de los bastoncitos protoplásmicos en el niño *(A)*, en el adulto *(B)* y en el viejo *(C)*, en concordancia con la aparición de deformaciones nucleares y granula-

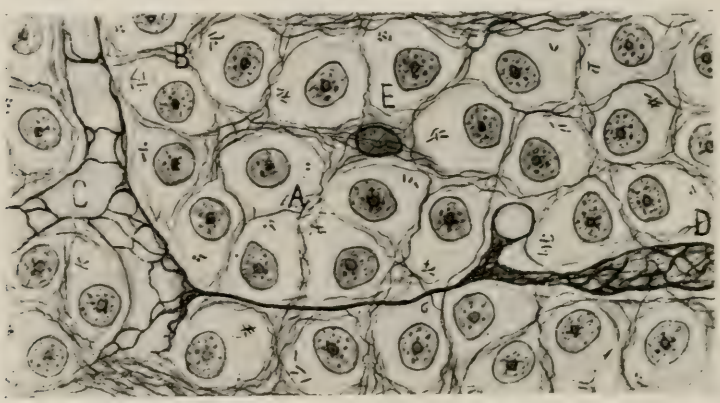


Fig. 17.—Pineal de toro: *A*, célula con diplosoma marginal; *B*, células con varios bastoncitos; *C* y *D*, vasos envueltos por conectivo.

ciones pigmentarias de orden involutivo. Las figuras 17 y 18 reproducen dos aspectos de la epífisis de toro y cabrito, respectivamente. En el toro todas las células muestran dos o varios bastoncitos de longitud semejante a los que existen en el niño. En éste se sitúan a veces a igual distancia de las membranas nuclear y celular, pero en el toro son siempre más superficiales, como si el movimiento de emigración hacia el núcleo se hubiera detenido. En la pineal de toro sólo escasos corpúsculos (fig. 17, *A*) poseen un diplosoma, mas en la de cabrito (fig. 18) la disposición en diplosoma *(A)* tiene casi carácter general. Este diplosoma se sitúa cerca de la superficie y tiene la particularidad de conservar la porción intraprotoplásmica de su flagelo, que llega hasta el borde celular como un tractus delicadísimo. Sin duda alguna, en el epéndimo originario de la pineal en el cabrito predominan los corpúsculos monoflagelados, como lo prueba

el diplosoma descrito, pero no faltan algunos pluriflagelados que al conglomerarse conservan sus abundantes centriolos. Véase en la figura 18, *B*, un islote limitado por conectivo en el que existen algunos corpúsculos provistos de una colonia de centriolos.

Para terminar estas anotaciones estructurales, réstanos decir que en ningún caso hemos observado la existencia en el protoplasma de las células parenquimatosas de la pineal de granulaciones homologables con los granos de secreción que poseen las glándulas activas.

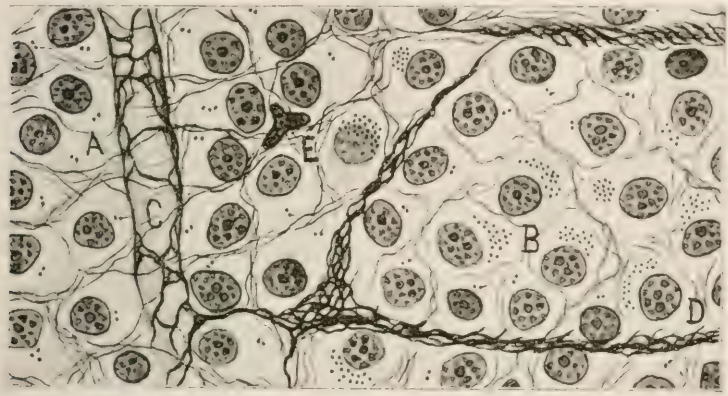


Fig. 18.—Pineal de cabrito: *A*, células con diplosoma marginal; *B*, células con múltiples granitos (blefaroplastos primitivos); *C*, vaso; *D*, conectivo que limita un islote en el parénquima; *E*, célula neuróglica.

Naturaleza de las células parenquimatosas.

Expresadas al comienzo las diferentes opiniones de los autores sobre la constitución de la pineal; identificadas ya las células parenquimatosas con las de tipo nervioso descubiertas por Cajal, confirmadas por Zancla, descritas a perfección por Achúcarro y Sacristán y últimamente estudiadas con escaso fruto por Walter, Krabbe, y Biondi y Josephy; expuestas las analogías y diferencias de algunos de sus caracteres morfológicos y estructurales con los de las células nerviosas y neuróglicas, réstanos, en definitiva, hacer las deducciones sugeridas por nuestro estudio, despojado el pensamiento de prejuicios.

Sin vacilar puede afirmarse que las células parenquimatosas no pertenecen a ninguno de los tipos neuróglicos conocidos desde la genial in-

vención por Cajal de su método áurico, merced a las investigaciones de este sabio y de sus numerosos discípulos. Ni con el tipo protoplásmico, ni con el fibroso, ni con el de escasas radiaciones dado a conocer por nosotros (aunque en Robertson hay precedentes sobre su morfología), pueden ser confundidas las células parenquimatosas. No sólo falta en ellas el protoplasma laxo característico de unas y las fibrillas diferenciadas existentes en otras, así como corpúsculos identificables con los gliosomas [1] que se encuentran en todas, sino también por su especial manera de comportarse con los reactivos de la neuroglia.

El método del oro-sublimado no tiñe los cuerpos celulares ni sus prolongaciones en maza, según reiteradas experiencias nuestras, cuyo resultado es diametralmente opuesto al de Biondi [2]. El método al carbonato de plata, que tiñe bien la neuroglia, previa fijación en formol bromurado, tampoco muestra teñidas las expansiones de las células del parénquima [3]. El método de Achúcarro, que aplicado por este sabio en su forma primitiva no reveló jamás mazas teñidas, muéstralas con frecuencia si se practica según nuestras variantes [4], que permiten estudiar también, aunque imperfectamente, la neuroglia.

Mas aunque estos resultados son negativos, no hay que olvidar que la neuroglia se presenta con tipos muy diferentes y apetencias colorantes muy distintas, y que nada se parece la glía fibrosa típica a la netamente protoplásmica, ni estas dos a la de escasas radiaciones, tipos, los tres, correspondientes a adaptaciones funcionales de corpúsculos hermanos. Ahora bien: con estos antecedentes nada nos autoriza a rechazar la posibilidad de que las células pineales representen un cuarto tipo neuróglico, sobre todo conociendo la semejanza de sus expansiones perivasculares con los

[1] Achúcarro creyó ver gliosomas en las granulaciones contenidas en las células del parénquima; pero la técnica más perfeccionada usada por nosotros demuestra la naturaleza pigmentaria de las granulaciones argentófilas.

[2] El método áurico tiñe la neuroglia intersticial y las mazas perivasculares de origen neuróglico. La identificación de estas mazas con las radiaciones marginales en maza de las células parenquimatosas, efectuada por Biondi, es a nuestro juicio equivocada.

[3] Tanto el oro-sublimado como el carbonato de plata permiten ver esbozos de prolongaciones que igual pudieran pertenecer a la neuroglia auténtica como a los corpúsculos pineales.

[4] Achúcarro y Sacristán hallaron en la incolorabilidad de las mazas por el método tanoargéntico una prueba de su carácter nervioso.

pies neuróglicos. Sin embargo, creemos, de tratarse de un nuevo tipo de neuroglia, no faltarían corpúsculos intraprotoplásmicos homologables con los gliosomas, como expresión de fenómenos secretores. En definitiva, es grande la desemejanza de los corpúsculos parenquimatosos con los tipos conocidos de neuroglia, y sólo remotamente puede pensarse en la posibilidad de que la pineal sea un órgano neuróglico con caracteres peculiares.

Otro tanto podemos decir de la naturaleza nerviosa. Desde luego, la forma de muchas células parenquimatosas de talla grande y mediana recuerda mucho a ciertas células nerviosas que, siendo asiento de fenómenos regresivos, alteran su forma y los caracteres de sus expansiones, emitiendo mamelones, apéndices tuberosos, etc. Es también evidente que la estructura finamente reticulada del protoplasma recuerda a veces a la del plexo neurofibrilar, y que las mazas en que acaban las expansiones son un remedo de ciertos aspectos rosaliformes vistos por Cajal en algunas neuronas, o de los botones de crecimiento de las fibras nerviosas, y que en muchas células parenquimatosas existen largas expansiones semejantes a neuritas. Pero todo esto no puede tener valor absoluto, por corresponder a fenómenos de reacción celular que no son exclusivos de las células nerviosas, aunque en ellas ocurran preferentemente, pues también la neuroglia suele presentarlos [1].

El protoplasma de las células pineales difiere del nervioso, ante todo por su diferente colorabilidad. El método de la plata reducida de Cajal, que con las múltiples variaciones de que ha sido objeto revela toda clase de células sensitivas y simpáticas con la infinidad de aspectos que presentan sus prolongaciones, no se comporta con igual especificidad frente a las células epifisarias. Tampoco el método de Bielschowsky suministra mejores resultados. En cuanto al método del carbonato de plata, preconizado por nosotros, no da resultados para la coloración de las expansiones de las células nerviosas. Aparte de esto, ya queda dicho que el método de Achúcarro, que jamás tiñe fibras ni células nerviosas, revela, aunque imperfectamente, las expansiones en maza de las células pineales.

En cuanto a las estructuras características de las células nerviosas, cuales son el retículo neurofibrilar, los cuerpos tigroides, el centrosoma

[1] Véase P. del Río-Hortega: *Contribution à l'étude de l'histopathologie de la névroglie. Ses variations dans le ramollissement cérébral.* Trab. del Lab. de inv. biol., tomo XIV, 1916.

bicentriolar y el núcleo con grueso nucleolo y grumos basófilos, no todas inciden con las que son propias de los corpúsculos del parénquima pineal, en los que, si bien hay un esbozo de retículo protoplásmico [1], faltan por completo los grumos de Nissl, el centrosoma es múltiple (su desplazamiento es eventual) y el núcleo posee caracteres más parecidos a los neuróglicos que a los nerviosos.

Fig. 19. — Pineal de pavo: *A*, célula nerviosa heterotópica: *B*, células de tipo neuróglico; *C*, pies de las células epiteliales; *D*, conectivo; *E*, larga célula epitelial; *F*, centrosoma.

Por lo demás, en la pineal puede existir excepcionalmente alguna célula nerviosa auténtica, como extraviada en el parénquima. Diferentes au-

[1] No debe olvidarse que un espongioplasma más o menos diferenciado existe en todas las células. Suministran a este respecto útiles enseñanzas los recientes trabajos de Tello sobre el retículo de las células conjuntivas del ratón, cuya existencia se confirma en las conectivas y endoteliales humanas con el mismo método que sirve para revelar el retículo de las células pineales.

tores han observado ejemplos de esta naturaleza, entre ellos Josephy y Laignel-Lavastine, que las consideran como corpúsculos heterotópicos. Por nuestra parte hemos encontrado hasta tres células nerviosas en los numerosísimos cortes cuidadosamente examinados. De ellas presentamos copias en las figuras 19, *A*, y 20, que están tomadas, respectivamente, de la pineal de pavo y de la pineal humana.

De todo lo dicho se desprende que en rigor no pueden ser incluídas resueltamente las células parenquimatosas de la pineal entre las nerviosas, ni menos entre las neuróglicas, de las que parecen equidistar. Constituyen, pues, una modalidad celular con caracteres típicos, que debe ser es-

Fig. 20.—Célula nerviosa heterotópica existente en la pineal humana.

tudiada aparte como algo nuevo que, teniendo origen común con las células nerviosas y neuróglicas, es lógico que ofrezca, más o menos acusados, los caracteres de su estirpe, mejor o peor conservados, en los animales adultos.

En cuanto a la probable función de tales células, no queremos aventurar suposiciones. Nuestra impresión actual es que, de ser la pineal una glándula endocrina, no es en las células parenquimatosas que hemos descrito donde el proceso secretor se realiza, sino probablemente en ciertas células neuróglicas intersticiales que aparecen cargadas de granulaciones específicas y serán descritas en otro trabajo.

No hemos de terminar sin decir de nuevo que no consideramos conocida la histología de la pineal humana hasta que no se la estudie, con métodos adecuados, durante el desarrollo y en la primera infancia.

Notas bibliográficas.

Achúcarro: «La estructura secretora de la pineal humana.» *Bol. de la Soc. esp. de Biol.*, 1913.

— y J. M. Sacristán: «Investigaciones histológicas e histopatológicas sobre la glándula pineal humana.» *Trab. del Lab. de inv. biol.*, tomo x, 1912.

— y J. D. Sacristán: «Zur Kenntnis der Ganglienzellen der menschlichen Zirbeldrüse.» *Trab. del Lab. de inv. biol.*, tomo xi, 1913.

Anglade y Ducos: «Considérations sur la glande pinéale.» *Gazette des sciences médicales*, 1909.

Bizzozero: «Sul parenchima della ghiandola pineale.» *R. Ist. Lombardo di Scienze e Lettere*, tomo i, 1868.

— «Beitrag zur Kenntniss des Baues der Zirbeldrüse.» *Centralbl. f. d. med. Wissenschaft*, 1891.

Biondi: «Studi sulla ghiandola pineale.» *Riv. ital. di Neuropatologia, Psch. ed Elettr.*, tomo ix, 1916.

Cajal: *Apuntes para el estudio del bulbo raquídeo, cerebelo, etc.*, 1895.

— *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, tomo ii, 1904.

Cionini: «Sulla struttura della ghiandola pineale.» *Riv. sper. di Freniatria*, tomos xi, xii y xiv, 1885-89.

Cutore: «Il corpo pineale di alcuni mammiferi.» *Archivio di Anat. e di Embriol.*, tomo ix, 1911.

Darkschewitsch: «Zur Anatomie der Glandula pinealis.» *Neurologisches Zentralbl.*, tomo v, 1886.

Dimitrova: «Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelques mammifères.» *Le Nevraxe*, tomo ii, 1901.

Funkquist: «Zur Morphogenie und Histogenese des Pinealorganes bei den Vögeln und Säugetieren.» *Anat. Anz.* tomo xlii, 1912.

Galasescu y Urechia: «Les cellules acidophiles de la glande pinéale.» *Compt. rend. de la Société de Biologie*, tomo lxviii, 1910.

Hagemann: «Über den Bau des Conariums.» *Archiv f. Anat. und Physiol.*, 1872.

Henle: «Handbuch der Anatomie des Menschen.» *Nervenlehre*, tomo iii, 1871.

Josephy: «Die feinere Histologie der Epiphyse.» *Zeitschr. für die ges. Neurol. und Psychiatr.*, tomo lxii, 1920.

K. Krabbe: «Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen.» *Anatomische Hefte*, Heft 163, tomo liv, 1916.

Laignel-Lavastine: «Anatomie pathologique de la glande pineale.» *L'Encephale*, números 5, 6, 7 y 8, 1921.

Marburg: «Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse.» *Arb. aus d. Wiener neurol. Inst.*, tomo xii, 1909.

— «Neue Studien über die Zirbeldrüse.» *Arb. aus d. Wiener neurol. Inst.*, tomo xxiii, 1920.

Polvani: «Studio anatomico della ghiandola pineale umana.» *Folia neurobiologica*, tomo vii, 1913.

Rio-Hortega: «Sobre la naturaleza de las células epifisarias.» *Bol. de la Soc. esp. de Biol.*, 1916.

Sacristán, J. M.: «Einige Bemerkungen zu H. Josephys Artikel. Die feinere Histologie der Epiphyse.» *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych.*, tomo lxix, 1921.

Schlesinger: «Über die Zirbeldrüse im Alter.» *Arb. aus deus Wiener neurol. Instit.*, tomo xxii, 1917.

Uemura: «Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Haustiere.» *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.* tomo xx, 1917.

Verne: «Contribution à l'étude des cellules névroliques, spécialement au point de vue de leur activité formatrice.» *Arch. d'Anat. microscop.*, tomo xvi, 1914.

Walter: «Beiträge zur Histologie der menschlichen Zirbeldrüse.» *Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych.*, tomo xvii, 1913.

— «Zur Histologie und Physiologie der menschlichen Zirbeldrüse.» *Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych.*, 1922.

Zancla: «Sulla fina struttura del conarium umano.» *Archivio di anat. patol. e sc. affini*, tomo ii, 1906

DU RÔLE DES FERMENTS OXYDANTS DANS LES PHÉNOMÈNES DE LA VIE

PAR

M. G. MARINESCO

Professeur à l'Université de Bucarest.

Deux notions fondamentales ont guidé les recherches dont je vais exposer les principaux résultats dans le travail actuel. Premièrement l'idée que la cellule n'est pas une unité biologique irréductible. Il est connu que depuis longtemps des esprits éminents avaient admis dans l'hérédité, la croissance et la régénérescence, l'existence de particules extrêmement petites qu'ils ont désignées sous différents noms, tels que: pangènes, gemmules, protomères, etc. Altmann est allé plus loin dans cette voie, parce que, à l'aide de méthodes spéciales, il a mis en évidence dans le protoplasma de la plupart des cellules de l'organisme l'existence des granulations qu'il a denommées bioblastes. Cajal, de son côté, a émis l'hypothèse que les neurofibrilles sont constituées par des particules ultramicroscopiques qui interviennent dans les phénomènes de régénérescence des nerfs et dans les différents modifications imprimées aux neurofibrilles par les agents mécaniques, thermiques et chimiques. C'est là la théorie des neurobiones que nous avons également admise parce qu'elle nous semble en concordance avec les faits. Mais nous avons ajouté en outre qu'il s'agit d'amicrons, c'est-à-dire de particules invisibles à l'ultramicroscope, étant donné que le cylindre-axe est représenté à l'ultra par un vide optique.

La seconde notion fondamentale qui nous a conduit dans nos études c'est l'importance capitale jouée par les ferments oxydants dans les phénomènes de la vie. On connait les expériences mémorables de Lavoisier qui ont demontré que la chaleur animale est due à de véritables combustions s'accomplissant dans l'organisme—grâce à ces expériences Lavoisier établit que la respiration n'est qu'une combustion lente et de ce fait la sour-

ce de la chaleur animale, qu'elle est le siège de cette combustion, Lavoisier le plaçait dans le poumon. Gay-Lussac, Magendie et Cl. Bernard par leurs expériences de plus en plus précises sont parvenus à localiser au niveau des capillaires des tissus le siège de cette combustion. Mais se produise-t-elle dans le sang des capillaire ou à l'intérieur de la cellule? C'est cette dernière opinion qui est admise actuellement par la plupart des physiologistes. Grâce aux progrès de la biochimie on peut reduire actuellement l'activité de la cellule à celle de ses unités actives, qui sont les ferments. Déjà Duclaux avait bien compris que la cellule est une machine compliquée où il intervient des forces d'origine très diverses, dont la plus importante semble être les actions diastasiques. A chaque moment ces diastases interviennent dans les phénomènes biologiques et leur activité est due soit au fonctionnement normal de la cellule, soit aux agents extérieurs qui peuvent troubler ce fonctionnement. Dans un mot, les diastases apparaissent comme les instruments chimiques de la vie cellulaire.

Le nombre des diastases est considérable. Mais ce sont surtout les ferments oxydants et les ferments hydratants qui offrent un intérêt particulier au point de vue des phénomènes que nous allons décrire. Ces ferments interviennent à chaque instant dans les phénomènes de la vie, mais l'ordre de leur activité n'est pas connu. Est-ce les diastases oxydantes qui déclanchent les phénomènes de la vie ou est-ce les diastases hydratantes? Pour certains phénomènes de la vie ont peut dire qu'il s'agit de l'action successive d'un ferment hydratant et d'un ferment oxydant: une oxydase, mise en présence d'albumine, n'exerce sur ce corps aucune action. Mais si l'on ajoute à ce mélange un ferment digestif suffisamment actif comme la pancréatine, il se produit une dégradation de la matière albuminoïde. On peut obtenir ainsi la tyrosine. Alors le ferment oxydant agit à son tour sur le chromogène et la liqueur se colore en noir.

Armand Gautier pense également que les phénomènes de dédoublement et d'hydratation précèdent et préparent les phénomènes d'oxydation. «Ce n'est qu'ultérieurement, après le premier stade de dédoublement hydrolytique, dit le savant chimiste, que les produits, dérivés par hydratation des albuminoïdes du protoplasma vivant seront soumis à l'action de l'oxygène du sang, qui oxydera le sucre, le glycogène, les graisses, etc., toutes les substances oxydantes en un mot, pour les transformer définitivement en produits excrémentiels et principalement en eau et en gaz carbonique.»

Donc, dans la nature les réactions procèdent lentement, par dégradations successives. C'est par ce procédé que se fait la régulation de la vie animale. (Bourquelot.)

C'est Claude Bernard qui émit très clairement l'opinion qu'il y a des ferments oxydants qui interviennent dans les phénomènes de la respiration. Mais le mérite d'avoir établi d'une manière péremptoire l'existence d'une diastase oxydante, revient à M. G. Bertrand. Immédiatement après suivirent les recherches de Bourquelot, Sarthon, Abelous et Biarnès, Jacquet, Schmiedberg, Portier, Chodat et Bach, Wolf et E. de Stoecklin, Batelli et Stern, etc.

Depuis longtemps j'ai attiré l'attention [1] sur le rôle des ferments hydrolisants dans les phénomènes de dégénérescence wallerienne. En me basant sur les recherches de Halliburton et de Mott [2], ayant montré que, dans les nerfs dégénérés, la myéline, sous l'influence de l'hydratation, subit des modifications et une désorganisation qui peuvent s'exprimer de la manière suivante: lécitine + eau = acide stéarique + acide glycerophosphorique + choline, j'ai admis que le myéline subit grâce aux ferments qui se trouvent dans les nerfs, un processus d'hydrolyse, et le cylindraxe, à son tour, un processus de protéolyse.

De son côté, Ramón y Cajal [3], qui a consacré différents travaux importants au neurotropisme, a réduit ce phénomène à l'action des catalysateurs qui auraient pour but d'activer l'assimilation et la croissance des neurites qui ont pénétré dans leur rayon de diffusion. Les agents diastasiques ne sont pas spécifiques et sont élaborés par le tissu conjonctif embryonnaire et par les cellules de Schwann. Le même auteur a fait intervenir également des ferments secrétés pendant la vie embryonnaire, par les appareils nerveux terminaux et par les cellules satellites des nerfs et des ganglions. A ce point de vue les espaces riches en agents catalysateurs peuvent être comparés au sérum sanguin, qui est un excellent milieu de culture pour les microbes.

Depuis, Cajal est revenu sur la question dans un travail récent.

[1] G. Marinesco: «La nature intime du processus de dégénérescence des nerfs.» *La Presse médicale,* núm. 14, 16 février 1907.

[2] Mott: «On degeneration of the neuron.» *Brit. med. Journ.,* 1909. Juin 23-30. «The pathology of nerve degeneration.» *Lancet,* 1902, tome II, p. 327.

[3] Cajal: «Algunas observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.,* tome VIII, 1910.

Mais il n'y a que dernièrement [1] dans une série de recherches systématiques j'ai pu montrer le rôle essentiel que jouent les ferments oxydants, mis en évidence par la méthode histochimique des oxydases, dans les grands processus biologiques. Je me propose dans ce travail de reprende cette question et d'apporter des documents nouveaux destinés à mettre en évidence l'activité des ferments en général et particulièrement celle des ferments oxydants, soit à l'état normal, soit à l'état pathologique. Malgré l'intérêt qu'on devrait attacher à l'étude des oxydases des centres nerveux et des glandes à secrétion interne, il n'y a que très peu de travaux sur cette question; ceci dépend évidemment en première ligne des difficultés techniques, car on ne pouvait pas obtenir des préparations permanentes avec les procédés de Schulze et ensuite puisque les oxydases de ces organes sont très sensibles à l'action des solutions alcalines et du formol. Aussi ai-je recours à la technique recommandée récemment par S. Gräff et E. von Gierke qui permet de fixer la réaction et d'obtenir ainsi des préparations permanentes.

Voici la maniére dont je procède: on prépare des solutions très étendues de naphtol-α et de diméthylparaphénylènediamine 0,10/150-200 sérum physiologique, donc il s'agit pour chacune de ces substances de solutions variant entre 1.500-2.000 grammes. L'activité de ces réactifs diminue assez rapidement, en sorte que, au bout de trois semaines, ils deviennent inutilisables; il est préférable d'avoir des solutions fraîches, le naphtol étant preparé un jour avant de s'en servir. On chauffe la solution de naphtol au bain-marie, au moment de l'emploi on filtre, on mélange 10 c. c. de cette solution avec 10 c. c. de la solution de diméthylparaphénylènediamine.

Les coupes ayant en moyenne 15 μ pratiquées au microtome par la congélation à l'acide carbonique, sont transportées directement dans le mélange. Au bout de quelques minutes, la réaction fait son apparition, la coupe entière et la région de celle-ci où se trouvent les oxydases, prennent

[1] G. Marinesco: *Recherches histologiques sur les oxydases.* Soc. de Biologie. Séance du 8 février 1919; G. Marinesco: *Etudes histologiques sur les oxydases et les peroxydases.* Soc. de Biologie. Séance du 22 mars 1919; G. Marinesco: *Recherches anatomo-cliniques sur les neuromes d'amputations douloureuses.* Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Vol. 209, pp. 229-304. 17-II-19; G. Marinesco: *Le rôle des ferments oxydants pendant la croissance et la régénérescence des nerfs.* «Revue générale des Sciences». Septembre 1921.

une teinte violette qui s'accuse de plus en plus et finit par devenir bleu-foncé. Lorsque la réaction a atteint son maximum, on les lave rapidement dans le sérum physiologique et après on les transporte dans le liquide de Gram 10 c. c. + 30 c. c. sel physiologique où les coupes séjournent jusqu'à 10 minutes suivant l'épaisseur de la coupe. On peut ajouter à ce liquide 6 gouttes d'une solution d'acide osmique au centième; enfin les coupes sont mises dans 40 grammes de sel physiologique auquel on ajoute 3-4 grammes d'une solution saturée de carbonate de lithine. Les coupes qui étaient devenues brunes dans la solution de Gram, reprennent leur couleur primitive, au bout de quelques minutes, mais elles peuvent rester dans l'eau lithinée pendant plusieurs heures. Après, on peut colorer le fond de la préparation avec l'érithrosine ou autre couleur; il faut éviter les substances acides.

Les résultats obtenus sont vraiment d'une clarté étonnante. Dans le système nerveux central et dans les ganglions périphériques, on peut reconnaître très facilement la topographie de la substance grise; les plus petits foyers susceptibles d'être vus à l'œil nu sont colorés en bleu: le contour de la corne anterieure, des divers noyaux du bulbe, des olives et des noyaux juxtra-olivaires, des noyaux gris de la protubérance, etc., sont nettement délimités. C'est donc à certains égards une réaction macroscopique. Mais l'étude histologique des coupes traitées à la manière précédente nous permet de mieux saisir le mécanisme de la réaction des oxydases. En effet, le cytoplasme des cellules nerveuses, de même que leurs prolongements contiennent un très grand nombre de granulations colorées en bleu, dont le volume, la dispersion et même la topographie varient avec les espèces cellulaires et leur volume.

Certains auteurs allemands ont consideré la réaction des oxydases comme une réaction des lipoïdes. Mais, d'une manière générale un peut distinguer facilement les lipoïdes des oxydases par la nuance de leur coloration. Les premiers qu'on trouve dans la capsule surrénale, la glande interstitielle et ceux qui constituent le pigment jaune offrent une coloration métachromatique qui permet de les différencier des véritables granulations d'oxydases dont le volume est d'habitude très petit. Ensuite si dans le liquide fixateur de Gram on ajoute de l'acide osmique les matières grasses prennent une teinte noirâtre. D'ailleurs il n'est pas très rare que les oxydases et les gouttes de matière grasse coexistent; on voit celles-ci attachées à la surface des lipoïdes. Armés de ces connaissances techniques

nous allons donner une description succinte de la topographie des oxydases dans le système nerveux central et dans les ganglions périphériques et ensuite nous allons étudier successivement l'évolution et l'involution des oxydases et le mécanisme de la thermogénèse, de la fièvre et de l'inflamation.

I

Topographie des ferments oxydants.

Dans tous les centres nerveux les ferments oxydants n'existent que dans le cytoplasma, les dendrites et leurs ramifications et à l'origine de l'axone. Immédiatement après que la gaine de myéline apparaît, les ferments oxydants disparaissent. C'est là une règle générale qui subit cependant des exceptions. Les oxydases font donc défaut dans les fibres nerveuses de la substance blanche de tous les centres nerveux et des nerfs périphériques et craniens. Elles sont absentes également dans le noyau et le nucléole. Ici l'absence des oxydases concorde avec mes recherches d'ultramicroscopie qui m'ont permis de constater que le noyau et le nucléole, comme le cylindre-axe, offrent un vide optique, c'est à dire que ces organes sont dépourvus de particules ultramicroscopiques.

Les granulations d'oxydases peuvent faire leur apparition dans les petites faisceaux nerveux et dans les fibres que se rendent aux terminaisons sensitives; corpuscules de Meissner et Krause, de Pacini, de Golgi, de Ruffini, etc. D'autre part elles existent également dans tous les ganglions sympathiques qui contiennent de fibres dépourvues d'une gaine de myéline nettement différenciés avec des étranglements de Ranvier.

L'écorce cérébrale offre une topographie intéressante des oxydases que l'on voit représentée dans le figure 1. Les cellules névrogliques de la 1ère couche n'en contient pas, mais on en trouve dans les cellules nerveuses de la IIe, de la IIIe et toutes les autres couches de l'écorce cérébrale. Dans les grosses cellules de Betz on constate, en dehors des oxydases, des amas de pigment (C, B), pigment qui apparaît là où les oxydases disparaissent. Dans la IIe et la IIIe couches surtout on voit une quantité considérable d'oxydases entre les cellules nerveuses qui correspondent, sans doute, d'une part, à la topographie des granulations dans les dendrites et leurs ramifications, et, d'autre part, aux plexus péricellulaires.

Les cellules des ganglions spinaux chez l'homme adulte comme chez les mammifères de grande taille, contiennent une quantité variable de granulations de pigment jaune occupant un segment de cellule ganglionnaire (fig. 2). C'est pour cette raison qu'il faut adresser de préférence aux ganglions des animaux jeunes pour voir la totalité des granulations d'oxydases. C'est ainsi qu'en examinant un ganglion lombaire d'un jeune chien ou du lapin, on constate que tout ses cellules sont remplies d'oxydases et que suivant leur densité on peut distinguer tout au moins 2 espèces cellulaires: les cellules claires et les cellules obscures. Dans les premières, la dispersion des ferments oxydants est plus grande; dans les dernières, les granulations sont si rapprochées qu'on a la peine de les distinguer isolemment. Les cellules obscures se trouvent à côté des cellules claires, de sorte qu'on ne peut pas incriminer un défaut de technique. D'habitude, les granulations sont plus clairsemées dans les cellules de taille moyenne et petites, tandis que celles de grande taille sont plutôt des cellules obscures, mais cette règle n'est pas générale, car on retrouve parmi les cellules volumineuses des cellules claires. Dans ces dernières, le noyau est facile à reconnaître car il est vide, tandis que celui des cellules obscures est enveloppé dans une masse de granulations d'oxydases.

Les cellules satellites, qui entourent les corps du neurone obscur, contien-

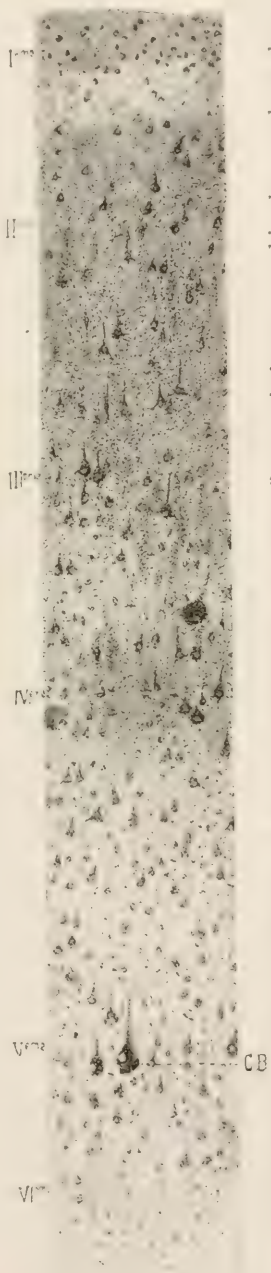


Fig. 1.—Coupe de la frontale ascendante traitée par la méthode des oxydases. On y voit la topographie des oxydases dans les diverses couches cellulaires et leur quantité variable dans les différents espèces de cellules. C'est ainsi qu'on constate la grande abondance de ferments oxydants dans les IIème, IIIème et IVème couches. Dans les grosses cellules, telles par exemple celles de Betz (*C*, *B*), on distingue encore en dehors des granulation d'oxydases, les granulations du pigment.

nent également plus de ferments oxydants dans leur protoplasma que celui du corps du neurone d'aspect clair. Entre les cellules ganglionnaires claires et obscures on trouve des intermédiaires. Le glomérule, que forme l'axone dans son trajet intracapsulaire, contient également des ferments oxydants. Mais où le cylindre-axe se couvre d'une gaine de myéline les granulations d'oxydases disparaissent. J'ai remarqué parfois que, au voisinage des étranglements de Ranvier, les renflements biconi-

Fig. 2.—Coupe longitudinale d'un fragment de ganglion spinal lombaire montrant la topographie des ferments oxydants dans le corps de la cellule et les cellules satellites, ainsi que leur absence dans le noyau de la cellule et les fibres nerveuses. En outre on voit dans la plupart des cellules nerveuses le pigment qui occupe un segment plus ou moins grand du corps cellulaire: *c. s.*, cellules satellites; *n.*, noyau de la cellule ganglionnaire; *c. n.*, cellule nerveuse; *p.*, pigment.

ques présentent une bordure très caractéristique due à la présence des granulations très fines de ferments oxydants.

Ce détail est plus fréquent lorsqu'il s'agit d'altérations pathologiques. Les cellules radiculaires de la moëlle et des noyaux bulbaires contiennent une quantité considérable de ferments oxydants et les granulations sont moins nombreuses dans les noyaux musculolisses, tels que le noyau dorsal du pneumogastrique et les cellules des cornes latérales de la moëlle.

Dans la moëlle comme dans le bulbe, protubérance, etc., on rencontre des cellules plus riches en ferments oxydants et d'autres, qui, à cause de la rareté des granulations d'oxydases, sont plus claires. Ces dernières,

colorées par l'érythrosine, prennent une teinte rougeâtre, tandis que les cellules riches en ferments oxydants offrent une teinte bleue plus ou moins foncée. Ces ferments se trouvent non seulement dans le corps de la cellule, mais aussi dans ces dendrites qu'on peut suivre leur trajet sur une très grande étendue, et lorsque ces dendrites pénètrent dans la substance blanche, comme c'est le cas pour certains cellules des cordons de la moëlle, du bulbe, etc., alors on peut les suivre sur tout trajet, grâce à l'absence des ferments oxydants dans la substance blanche.

En dehors de l'existence des granulations d'oxydases dans les dendrites et leurs ramifications, surtout sur les coupes longitudinales de la substance grise de la moëlle, on s'aperçoit que les cellules nerveuses sont plongées dans une atmosphère de ferments oxydants. Je suppose que ceux-ci sont logés dans les terminaisons cylindraxiles qui forment des plexus péricellulaires et prennent part à la constitution des synapses.

L'écorce du cervelet chez les mammifères et surtout chez les oiseaux se fait remarquer par la coloration très foncée de la couche moléculaire remplie d'une grande quantité d'oxydases. Sur les coupes un peu plus fines on se rend compte tout de suite qu'une grande partie de ces granulations siègent dans les prolongements protoplasmatiques des cellules de Pürkinje, dont on peut suivre les ramifications et le trajet dans la zone moléculaire, jusqu'à la surface du cervelet.

Le pôle interne des cellules de Pürkinje contitué par l'axone possède des granulations d'oxydases seulement sur son origine; de sorte qu'on ne peut pas suivre son trajet dans la couche granuleuse, à cause de l'absence des granulations. Les petites cellules étoilées de la couche moléculaire contiennent des granulations fines d'oxydases et on peut déceler leur présence grâce à ces ferments.

Dans la couche interne granuleuse les cellules étoilées contiennent également dans leurs protoplasma des ferments oxydants. On en voit également des fines granulations d'oxydases sur le trajet des dendrites.

Les images des ganglions sympathiques sont fort caractéristiques dans les pièces traitées par la méthode des oxydases. On peut assez facilement reconnaître le trajet des dendrites intra et extracapsulaires grâce à la présence des oxydases sur leur trajet.

D'une façon générale on peut dire que les neurones de tous les centres nerveux, chez l'adulte, ne présentent pas la même quantité de ferments oxydants et qu'à côté de cellules dont le cytoplasma est riche en

ferments il y en a d'autres qui en contiennent moins. La même particularité existe également pour les fibres musculaires striés, car même à l'état normal on voit à côté des fibres musculaires claires des fibres musculaires plus foncées, dont l'aspect dépend en première ligne de la quantité d'oxydases contenue dans ces fibres. La distinction de Ranvier entre muscle blanc et muscle rouge est en rapport également avec la quantité de ferments oxydants.

Dans les cellules nerveuses où il y a du pigment noir, comme sont celles du *locus niger*, du *locus coeruleus*, des certaines espèces cellulaires, des ganglions sympathiques, on constate une espèce de ballancement entre la quantité de pigment qui est inversement proportionnelle à celle des ferments oxydants. Aussi, chez l'enfant on ne trouve pas de mélanine, mais celle-ci augmente progressivement avec l'âge, de sorte que dans les cellules de *locus niger*, de *locus coeruleus* et des ganglions spinaux qui ne contiennent pas de mélanine pendant la vie fœtale et pendant la première enfance, on voit que chez l'adulte et chez le vieillard les granulations de mélanine remplissent le corps de la cellule nerveuse. Nous constatons un phénomène semblable dans la région fortement pigmentée de la peau, comme c'est le cas pour l'aréole du mammelon, où on ne trouve pas de trace de ferments oxydants. Il est connu aujourd'hui, depuis les recherches de Bloch [1] qu'un ferment spécial, la dopa-oxydase, préside à la formation du pigment. Etant donné cette diminution progressive des oxydases dans les cellules de ces régions il se pose la question de la respiration de leur cytoplasma. Etant donné d'une part que ces cellules pigmentées ont une action à remplir dans l'organisme, nous pensons que leur vie est ralentie et que leurs échanges nutritifs sont réduits au minimum. D'ailleurs même à l'état normal, les centres musculolisses, disséminés dans l'axe cérébro-spinal, comme c'est, par exemple, le cas pour le noyau dorsal du pneumogastrique, la quantité de ferments oxydants est moindre que dans les cellules du neurone moteur qui gouvernent la fonction et la nutrition des muscles striés. Cette concordance va encore plus loin, car les fibres des muscles striés, a leur tour, sont beaucoup plus riches en ferments oxydants que les fibres lisses.

[1] Bloch: «Das Problem der Pigmentbildung in der Haut.» *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*, 1917.—«Chemische Untersuchungen über das spezifische pigmentbildende Termen der Haut, die Dopaoxydase.» *Hope Seyler's Zeitschrift für physiologische chemie*, vol. 98, nums. 5 et 6. 1917.

Si les ferments oxydants font défaut dans les grands nerfs des membres et du tronc et dans leurs ramifications, il n'en pas de même pour les terminaisons sensitives et motrices. Comme mes recherches ne sont pas encore terminées en ce qui concerne ces dernières, j'insisterai seulement sur les résultats obtenus avec les terminaisons sensitives qui mettent en évidence certains faits intéressant à la fois l'histologie et la pathologie de ces terminaisons.

La capsule surrénale et la glande interstitielle n'offrent pas la même quantité d'oxydases dans la substance corticale et dans la substance médullaire; chez l'enfant, le nouveau-né et chez l'adulte il n'y a presque pas de traces d'oxydases dans la substance corticale, tandis que chez l'embryon on en trouve attachées à la surface des lipoïdes. Par contre, la substance médullaire chez le nouveau-né et chez l'animal jeune est riche en granulations fines d'oxydases, qui sont très fragiles, car leur activité est troublée facilement par les facteurs extérieurs et leur mise en évidence réclame une attention particulière. C'est là la raison pour laquelle j'avais pensé autrefois qu'elle ne contenait pas des oxydases.

Le mélange de Winkler-Schulze nous montre à l'intérieur des corpuscules tactiles de Meissner des disques (fig. 3) remplis d'un grand nombre d'oxydases qui correspondent évidemment aux trajets spiroïdes du cylindraxe et particulièrement aux varicosités qu'offrent les fibres nerveuses sur leur trajet. Il faut ajouter que la densité des granulations d'oxydases varie entre des limites assez larges et que nous voyons des corpuscules plus riches que d'autres en ferments oxydants. D'ailleurs chez certains sujets les granulations d'oxydases sont beaucoup plus nombreuses que chez d'autres. Les portions de fibre qui unissent les varicosités sont à peu près invisibles précisement à cause du petit nombre de granulations qui s'y trouvent. Dans le protoplasma qui se trouve entre ces disques il y a des granulations disséminées. A la notion de cellule tactile qui se trouverait à l'intérieur des corpuscules de Meissner il faut substituer la conception du syncytium semblable à celui qui a été décrit, à la suite de M. Nageotte, par différents auteurs dans les nerfs en voie de régénérescence. Il n'y a pas de cellules sensorielles dans les corpuscules de type Meissner comme il n'y a pas de cellules de Schwann.

Les corpuscules de Pacini [1] offrent une structure analogue au point

[1] C'est à Katsunuma que revient le mérite d'avoir noté pour la première fois la présence de ferments oxydants dans le neurite des corpuscules de Pacini.

de vue de la présence des oxydases. En effet la fibre nerveuse, après avoir perdu son enveloppe médullaire, est chargée d'une quantité considérable de granulations d'oxydases qui permettent de suivre son trajet dans le

Fig. 3.—Deux corpuscules de Meissner contenus dans une papille de la peau d'un sujet adulte. On voit à l'intérieur des corpuscules ou disques tactiles remplis d'oxydases que correspondent aux épaississements des spirales du neurite.

bulbe granuleux central. Ces granulations peuvent être si denses qu'elles donnent au cylindre-axe une coloration bleue foncée uniforme où il est difficile de reconnaître l'individualité des granulations.

La massue ou les massues terminales du neurite sont également très chargées de granulations d'oxydases. Mais il y a quelque chose de plus;

le bulbe dans lequel circule le neurite constitue une espèce d'atmosphère de ferments oxydants, qui l'accompagne sur tout son parcours.

La série de capsules concentriques qui entourent le bulbe granuleux central sont très pauvres en granulations d'oxydases qui se disposent autour des noyaux. Je dois ajouter que la fibre nerveuse préterminale du corpuscule tactile ou de Pacini possède elle-même des granulations d'oxydases, mais non pas si nombreuses que dans les neurites qui la terminent.

La même richesse d'oxydases est constatée dans les corpuscules gustatifs de la papille foliée du lapin qui contraste, en raison de cette accumulation de ferments, avec l'épithélium de Malpighi, lui même assez riche en ferments. La présence des ferments oxydants en grand nombre dans les corpuscules sensitifs de la peau, du derme et de la région gustative de la langue constitue la meilleure preuve en faveur de l'opinion que j'ai émise antérieurement, à savoir: que les terminaisons sensitives sont des générateurs d'énergie nerveuse, tandis que le cylindraxe joue plutôt un rôle de conducteur de cette énergie. Nous n'entendons pas par là de dénier toute production d'énergie dans la fibre nerveuse.

Il y a des ferments oxydants dans le protoplasma de toutes les cellules des organes. Nous les avons retrouvés dans les cellules de l'hypophyse, de l'épiphyse, de la glande thyroïde, du foie, des reins, dans les cellules de la substance médullaire de la capsule surrénale, dans les cellules de la glande séminale, dans le pancréas, dans les glandes salivaires, etc. Ici, comme dans les centres nerveux, les ferments oxydants font défaut dans le noyau et le nucléole. D'autre part, il n'y a pas des d'oxydases dans les cellules interstitielles chez l'adulte, dans les cellules de la corticalité surrénale, organe très riche en lipoïde. Puis à mesure que les organes vieillissent les ferments oxydants diminuent et les différents substances grasses les remplacent.

Il est intéressant d'établir que les glomérules de Malpighi n'en contiennent pas d'oxydases chez l'adulte à l'état normal, tandis que celles-ci existent pendant la période fœtale et dans les divers états pathologiques. D'autre part les cellules des plexus choroïdes sont pourvues de ferments oxydants. Nous avons là une preuve de la relation étroite qui existe entre l'énergie fonctionnelle d'un organe ou d'un tissu et la quantité d'oxydases qu'ils contiennent. Le glomérule de Malpighi, simple filtre rénal, se comporte à peu près comme une membrane sémiperméable,

tandis que les plexus choroïdes qui jouïssent des propriétés secrétoires contiennent des nombreux ferments oxydants.

Aussi nous trouvons une quantité grande d'oxydases dans tous les tissus glandulaires, comme dans les muscles, dont l'activité s'accompagne de dégagement de chaleur.

II

Évolution des ferments oxydants.

Pour étudier l'évolution des ferments oxydants il faudrait s'adresser à l'analyse des phénomènes qui se passent pendant la vie embryonnaire à partir des premières ébauches des organes et suivre l'activité de ces ferments pendant toute la vie embryonnaire et après la naissance. Malheuresement nous n'avons eu à notre disposition qu'un nombre restreint d'embryons et de fœtus, de sorte que nous ne pouvons donner que des renseignements incomplets sur cette question. Nous avons pu examiner seulement le système nerveux et les organes de fœtus âgés de 2 $^1/_2$ mois, 4 $^1/_2$ mois, 5 $^1/_2$ mois, 6 et 7 mois et de fœtus à terme, de sorte que nous ne sommes pas en mesure de donner des renseignements sur les premières phases de l'apparition des ferments oxydants dans les cellules. Ce que nous pouvons affirmer, pour le moment, c'est qu'à partir de 2 $^1/_2$ mois les éléments constitutifs du système nerveux central et périphérique enferment des oxydases aussi bien dans les cellules (fig. 4) que dans les faisceaux nerveux (fig. 5). D'autre part, à cette époque, tous les organes contiennent des oxydases; le placenta se fait remarquer par l'abondance des ferments oxydants et des oxydasophores. Comme ce dernier mot reviendra souvent au cours de ce travail, nous tenons à ajouter que les oxydasophores sont des éléments mobiles qui, circulant dans le sang, émigrent dans les tissus et les organes. Les oxydasophores sont représentés souvent par les leucocytes, mais je n'entends pas qu'un oxydasophore représente une unité anatomique mais plutôt une fonction dont sont chargés les éléments mobiles fabriquant et transportant les ferments oxydants vers les organes en voie de régénérescence ou de croissance, de même que vers les tissus qui subissent un processus inflammatoire.

Pendant toute la vie embryonnaire il se trouve à l'intérieur de tous les organes un grand nombre d'oxydasophores qui portent les ferments aux

tissus en voie de croissance. Nous avons constaté ce phénomène aussi bien dans les centres nerveux que dans les viscères et dans la peau. Nous croyons que ces oxydasophores sont des centres de néoformation des ferments, qu'ils livrent aux tissus pendant leur évolution. Mais assurément toutes les cellules, par leur activité et leur nutrition, ont la capacité de former elles-mêmes des ferments. Ce qui veut dire que nous serions disposés d'admettre que les oxydases, des certains tissus tout au moins,

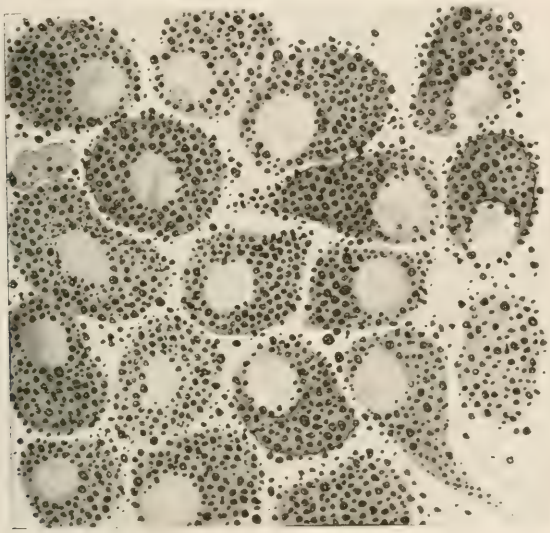


Fig. 4.—Cellules d'un ganglion spinal d'un fœtus âgé de 2 mois $^1/_2$. Le cytoplasma est bourré d'un grand nombre de granulations, les unes plus grosses, les autres plus fines. Le noyau le plus souvent excentrique, ne contient pas de ferments oxydants.

auraient une origine double, l'une endogène et l'autre exogène, c'est-à-dire que les ferments qui reconnaissent cette dernière origine seraient apportés par les oxydasophores.

Il y a un autre point qui mérite d'être signalé, c'est que certaines espèces cellulaires, telles que les cellules névrogliques qui pendant leur vie embryonnaire contiennent des ferments oxydants, après avoir contribué, grâce à ces ferments, à la différenciation histologique des fibres nerveuses avoisinantes n'en contiennent plus lorsque leur rôle est terminé. En effet, nous n'avons pas pu décéler les granulations d'oxydases dans les cellules névrogliques chez le sujet normal, de sorte qu'on est amené à se demander par quel mécanisme respirent ces cellules, car assurément leur vie ne

serait pas possible sans cette respiration due aussi aux ferments intracellulaires. Probablement qu'il interviennent les peroxydases et l'ion fer dans la respiration du cytoplasma des cellules névrogliques; cette opinion mérite d'être controlée par les recherches expérimentales et pathologiques. En tout cas mes études prouvent surabondamment que le proto-

Fig. 5.—Coupe longitudinale d'un fragment de nerf sciatique d'un fœtus âgé de 8 mois $^1/_2$. Les fibres nerveuses contiennent des granulations d'oxydases disséminées à leur surface. A droite de l'image, on voit un conglomérat d'oxydasophores d'où se détachent des traînées de granulations qui se répandent dans le voisinage entre la surface des fibres.

plasma cellulaire et le noyau ont deux mécanismes de respiration différents: le noyau, qui contient du fer, remplisant le rôle de catalysateur et peut-être une peroxydase qui en général ne contient pas des ferments oxydants. Est-il nécessaire d'ajouter que le noyau des cellules différenciées constitue ainsi que je l'ai montré autrefois, un gel homogène et qu'à l'ultramicroscope il est représenté par un vide optique, c'est-à-dire qu'il n'y contient pas des granulations, par conséquent des ferments? Nous

voyons, à différentes époques du développement de la moëlle, qu'à mesure que les faisceaux nerveux se différencient les ferments oxydants disparaissent dans ces régions et que les régions qui se développent plus tard conservent encore les ferments oxydants pendant assez longtemps. Il y a à ce point de vue une relation étroite entre l'ontogénie des ferments et la myélogénèse, c'est-à-dire que la région des faisceaux pyramidaux

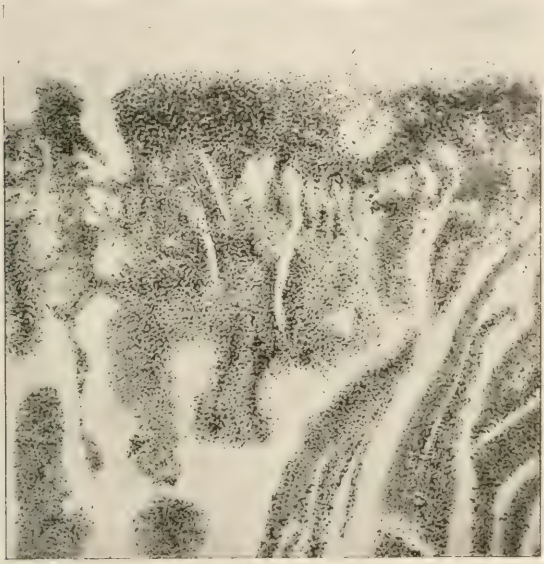


Fig. 6.—Coupe transversale de la moëlle au niveau du faisceau pyramidal direct où l'on remarque une quantité considérable d'oxydases existant dans le tissu névroglique et les fibres nerveuses qui ne sont pas myélinisés à cette époque (fœtus âgé de 9 mois).

direct et croisé et des fibres des cordons postérieurs qui se myélinisent tard offrent des ferments oxydants dans le cytoplasma névrogliques qui siègent à leur niveau (fig. 6), tandis que les faisceaux avoisinants n'en contiennent plus de traces. La présence des ferments oxydants pendant la vie embryonnaire et les relations intimes qu'affectent les neurites pendant leur développement nous autorise, je pense, d'affirmer que le tissu névroglique joue, par rapport aux fibres nerveuses des centres, le même rôle que le syncytium de Schwann en rapport avec les fibres de nerfs périphériques. Nous ne voulons pas cependant identifier les cellules névrogliques au syncytium de Schwann. En effet, comme l'a montré Ca-

jal et comme j'ai pu le constater également, ce syncytium se comporte différemment à l'égard des méthodes qui mettent en évidence la névroglie. Sans nier la parenté de ces formations, nous devons constater qu'elles se comportent très différemment aux points de vue histochimique et biologique. D'ailleurs dans les processus pathologiques les cellules névrogliques se comportent d'une toute autre manière que le syncytium de Schwann. Ce dernier est rempli d'oxydases pendant la régénérescence des nerfs, tandis que les mêmes ferments font totalement défaut dans les cellules névrogliques qui se multiplient dans les régions atteintes de dégénérescence.

Il y a encore à établir une relation entre le développement des fibres des nerfs périphériques et craniens et le système sympathique. A mesure que la myéline apparaît dans les premières, les fibres nerveuses se différencient, les ferments oxydants disparaissent tandis que dans le système sympathique, comme je l'ai montré ailleurs, les ferments oxydants persistent toute la vie.

A un autre point de vue nous voyons une accélération ontogénique, pour certaines terminaisons sensitives, tel est le cas des corpuscules de Pacini (fig. 7) et les corpuscules de Ruffini situés dans le tissu conjonctif.

Les fibres nerveuses de ces corpuscules sont différenciés, alors que les corpuscules de Meissner n'ont pas encore atteint leur développement, chez le nouveau-né.

Comme il y a une relation constante entre la fonction et l'organogénie, nous pouvons conclure que le nouveau-né emploie surtout la sensibilité de pression plutôt que la sensibilité tactile, dont des appareils se différencient plus tard.

Les faisceaux nerveux du derme sont pourvus d'une quantité considérable d'oxydases, de sorte que dans les faisceaux nerveux isolés ou réunis on distingue des noyaux volumineux. Les espaces qui existent entre ces derniers sont remplis de granulations d'oxydases. Le fœtus âgé d'environ 3 mois ne possède ni de corpuscules de Pacini ni des corpuscules de Meissner, mais par contre, on voit comme il se détache des faisceaux nerveux du derme, des branches qui se dirigent vers la couche de Malpighi, plus riche en ferments, où les fibres abontissent.

A cet âge il s'est pas encore bien différencié formé les papilles du derme, ce qui nous explique l'absence des corpuscules de Meissner. En

outre dans le région du derme embryonnaire les fibres nerveuses forment un plexus anastomotique.

Quoique la méthode des oxydases ne permette pas d'analyser avec précision le développement des fibres nerveuses entre les 4e et 5e mois on peut cependant affirmer qu'il n'y a pas une gaine de myéline différen-

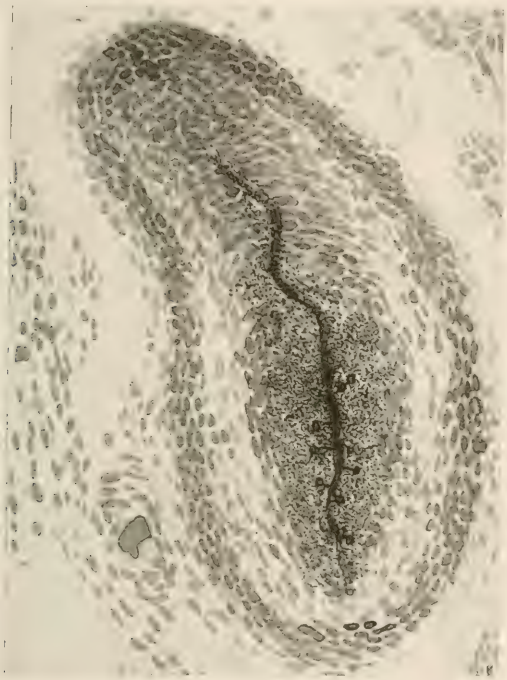


Fig. 7.—Corpuscule de Pacini de la peau d'un fœtus âgé de 9 mois. On y voit la massue interne constitué par des cellules remplies de granulations d'oxydases et traversées par la neurite qui avant de pénétrer dans la massue interne décrit un coude et plus loin, dans l'intérieur, émet des ramifications latérales qui finisent par un bouton; lamelles de la gaine conjonctive ne sont pas encore différenciés.

cié, ni d'étranglements de Ranvier. Les fibres nerveuses sont pourvues de gros noyaux ovoïdes situés dans la direction axiale des fibres dans le protoplasma qui entoure ces noyaux et cylindre-axes se trouvent disséminées des granulatios d'oxydases fines ou grosses. Un phénomène important, c'est que à mesure que la fibre nerveuse se différencie et se couvre d'une gaine de myéline, les étranglements de Ranvier se dessinent, les granulations d'oxydases diminuent de plus en plus pour disparaitre complètement de la fibre nerveuse. Par contre les cordons du sympathique

contiennent un grand nombre d'oxydases, non seulement pendant la vie utérine, mais aussi bien chez l'enfant et l'adulte. Il en résulte donc que le système nerveux sympathique est moins bien différencié par rapport aux nerfs spinaux et craniens. Aussi le métabolisme comme l'activité du système sympathique doivent forcément différer de ceux des nerfs spinaux et craniens. Néamoins les derniers ramuscules des nerfs craniens et spinaux et surtout les terminaisons sensitives (corpuscules de Meissner, de Krause, de Pacini) sont très riches en granulations d'oxydases. En me basant sur ces considérations histologiques, j'ai soutenu que les fibres nerveuses conduisent l'influ nerveux, tandis qu'au niveau des terminaisons il y a une production d'énergie.

En dehors des granulations d'oxydases dans les fibres nerveuses, dans le tissu conjonctif interfasciculaire, dans la gaine lamelleuse et dans le neurilemme, on retrouve encore dans les nerfs périphériques de l'embryon à l'intérieur des petits vaisseaux et des capillaires, des blocs massifs d'une coloration bleue foncée, à la périphérie desquels il y a une auréole rayonnante de granulations très facilement à distinguer. La forme et le volume de ces blocs diffèrent dans les limites très larges; ils peuvent avoir en effet le grand diamètre de 550 μ à 400 μ, le petit diamètre ne mesurant que la moitié de ces dimensions. Ces blocs existent non seulement chez l'embryon, mais aussi chez le nouveau-né et chez l'adulte et, en général, dans tous les organes où il y a une activité intense des oxydations; ils sont disséminés à l'intérieur des capillaires et précapillaires, ou bien ils forment par leur contiguïté des masses qui oblitèrent littéralement la lumière des vaisseaux sur un trajet plus ou moins long. Ces blocs siègent presque toujours à l'intérieur des vaisseaux, mais parfois ils sont libres. Évidemment ces blocs représentent des cellules bourrées d'oxydases qui, couvrant leur noyau, le rendent invisible; mais, étant donné la forme variable de ces blocs et même l'émission de prolongements, nous devons admettre qu'il s'agit de cellules mobiles, de provenance hématique pour la plupart ou histiogène. Nous les appelons des *oxydasophores* [1]. Elles jouent un rôle considérable dans le transport des oxydases. Ces constatations nous font penser que, pendant la vie embryonnaire, l'activité des oxydases des nerfs périphériques est très intense; elles fournissent aux fibres nerveuses l'énergie nécessaire pour la croissance. Cette activité est

[1] G. Marinesco: «Le rôle des ferments oxydants pendant la croissance et la régénérescence des nerfs.» *Revue générale de sciences*, 15-30 sept. 1921.

l'œuvre des ferments du protoplasma du syncytium de Schwann; mais, à mesure que le processus de différenciation de la fibre nerveuse s'accuse, ils sont transportés dans d'autres régions, grâce aux cellules mobiles, oxydasophores, qu'on retrouve en abondance dans les petits vaisseaux du tissu intra et interfasciculaire et dans celui des gaines des faisceaux nerveux et des nerfs. Il me semble qu'il y a accord parfait entre ces observations histologiques et les donnés de la Physiologie qui montrent que les échanges nutritifs des nerfs à l'état normal ches l'adulte sont très réduits.

Pour la croissance comme pour la régénérescence des nerfs on s'est demandé si la formation des voies préexistantes était nécessaire. La question a été envisagé à ce point de vue par Hensen et Held.

D'après ces auteurs des cellules issues des ébauches du système nerveux émigrent le long des trajets que suivront les futurs nerfs. Ces cellules s'anastomosent entre elles par autant de petits ponts protoplasmiques, de «plasmodesmes» comme les appelle l'histologiste allemand. C'est dans ces voies plasmodesmales préformées que chemineront les cylindraxes issus des cellules centrales: aussi au fur et à mesure de la croissance du nerf les «plasmodesmes» se transforment en «neurodesmes».

Tout le système nerveux est formé d'éléments nobles croissant au sein des trabécules cytoplasmatiques d'un syncytium: ainsi se constitue un neurencytium.

Ce fût Cajal qui le premier émit l'hypothèse que l'orientation des cylindraxes et des prolongements nerveux en général pouvait être dirigée par l'existence de courants de substances positivement chimiotaxiques élaborées par les cellules vers lesquels doivent se diriger les jeunes axones. Dans une série de travaux remarquables cet éminent savant a fondé la doctrine du Neurotropisme, terme créé par Forsmann (1900); en vertu de laquelles les neurites jeunes sont attirés par des substances chimiques et des catalysateurs. On sait que cette doctrine a trouvé de nombreux partisans et a joui d'une grande notoriété. J'ai indiqué [1] dans des publications antérieures, qu'en ce qui concerne la régénérescence des nerfs sectionnés, la présence d'un syncytium (Nageotte) est indispensable pour la morphogénèse des fibres de nouvelles formations.

[1] G. Marinesco: *Sur les névromes d'amputations douloureuses.* Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Séries B, vol. 209. Pp. 229-304. 17. II. 19.

Si je devais m'en rapporter aux recherches assez incomplètes qui j'ai faites jusqu'à présent, je serai tenté d'admettre que, chez l'embryon, comme dans les phénomènes de régénérescence des nerfs chez l'animal adulte, les neurites circulent dans les voies préétablies protoplasmiques, riches en oxydases et en catalysateurs et que l'organisation de la fibre nerveuse, c'est-à-dire son évolution normale, n'est possible qu'à l'intérieur de ces voies spéciales.

Pour avoir une idée précise sur l'ontogénie des ferments oxydants il faudrait faire un étude complète, non seulement du système nerveux central, mais aussi de tous les organes et du sang. Les constatations que nous avons faites à cet égard ont mis en évidence un fait capital, la présence des ferments oxydants en quantité considérable et l'existence dans ces organes d'éléments cellulaires non seulement à l'intérieur des vaisseaux, mais également dans les tissus et que j'ai dénommée oxydasophores, qu'on trouve tantôt isolés, tantôt réunis en colonies ou en masses visibles à l'œil nu, ainsi que, je l'ai déjà dit, je considère ces oxydasophores comme étant la plupart de temps d'origine sanguine; il s'agit, dans l'espèce, de leucocytes. Probablement que les éléments mobiles d'origine histiogène joue également le rôle d'oxydasophores. Ces éléments exercent, comme on l'a vu plus haut, une fonction nouvelle qui n'a pas encore été décrite, à ma connaissance. C'est celle de former des ferments oxydants et de les transporter dans les différents tissus en voie de croissance. Ils peuvent exister même dans les tissus où il n'y a pas de vaisseaux tels que le cartilage.

Les organes qui ont une activité nutritive et respiratoire très intense, tels que le placenta, la peau, l'hypophyse, etc., contiennent en grandes masses ces oxydasophores.

Les leucocytes contiennent en abondance des ferments oxydants pendant toute la vie, et cette quantité peut varier dans les états pathologiques; par contre, les globules rouges du sang des mammifères et de l'homme n'en contiennent pas. Ce n'est que pendant les premiers mois de la vie embryonnaire que les globules rouges à noyaux possèdent des oxydases. Ces globules offrent des dimensions variables, avec une partie plus colorée que le reste ou bien au contraire, une tache incolore, qui n'est que le noyau. Il existe une quantité considérable de granulations d'oxydases, bien colorées, inégales, qui forment une couronne autour du noyau ou bien autour de la région plus colorée des hématies.

Certaines globules sont plus chargées que les autres. En outre, on voit un nombre assez grand de leucocytes polynucléaires chargés de granulations d'oxydases, leucocytes d'où il s'irradie des trainées de granulations qui se répandent entre les globules rouges. Il est probable que ces phénomènes soient dûs à un artifice de préparation—par compression au moment du frotis. On voit en outre des éléments plus grands où le noyau est invisible à cause de la masse considérable des oxydases et à la périphérie de ceux-ci il existe une atmosphère de ferments oxydants formant comme une espèce d'auréole autour des oxydasophores.

Ces gros éléments, dont je ne peut pas déterminer la nature, sont moins nombreux que les leucocytes polynucleaires.

Les recherches d'histochimie que nous venons de rapporter concordent, dans ce qu'elles ont d'essentiel, avec les analyses chimiques faites surtout par Bertrand et plus tard par Springer.

En 1895, G. Bertrand [1], avait constaté que l'abondance des ferments est en rapport avec l'intensité de la croissance. Les organes en voie de développement rapide sont ceux qui renferment la plus grande quantité. Certains organes qui au début de leur croissance donnaient un produit agissant avec netteté, ne fournissent plus, par la suite, qu'un produit pauvre. Portier [2] ne se range pas à l'avis de M. Bertrand. Pour Portier, si les phénomènes de nutrition sont plus actifs dans les organes jeunes de la plante, cela tient à ce qu'ils sont plus délicats, et par conséquent plus vulnérables. Il considère en effet les oxydases comme les moyens de défense de l'organisme.

Abelous et Biarnès [3] ont montré l'importance du ferment oxydant dans la croissance. Ils ont constaté en effet que le ferment se trouve dans le sang, surtout dans celui des animaux jeunes, et que le pouvoir oxydant des divers organes est plus énergique chez les jeunes animaux que chez les adultes.

Avec les oxydases, dit Springer [4], nous asistons à la mise en train des

[1] G. Bertrand: *Recherches sur la présence de la laccase dans les végétaux.* Ac. Sc. 95, T. CXXI, p. 166; Soc. Biol. 95, t. XLVII, p. 579: J. Ph. et Ch. 95, II, p. 280; *Recherches sur laccase.* «Ann. de Ch. et de Phys». Sept. 1897.

[2] Portier: *Thèse.* Paris, 1897.

[3] Abelous et Biarnès: *Nouvelles expériences sur le mécanisme des oxydations organiques.* Soc. Biol., 1896; t. XLVIII, p. 94.

[4] Springer: *L'énergie de croissance et les lecithines dans les décoctions de céréales* Masson, Paris.

forces vives de l'énergie de croissance. Grâce à ces ferments, les matériaux de la nutrition franchisent cette étape décisive qui les élève dans la réaction biologique pour les constituer en substance vivante.

La période de croissance est caractérisée, comme cela à lieu dans toute fermentation, par l'activité du processus vital. L'apport de l'oxygène est d'autant plus grand que l'organisme est plus jeune. D'autre part, le nombre de calories par kilogramme de substance vivante, décroit avec l'âge: ce fait prouve que les oxydations diminuent. Il en est de même des résultats que donne la recherche du gaz carbonique exhalé par heure et par kilogramme de matière vivante. On connaisait le bilan de la nutrition pendant la croissance, mais on ignorait le mécanisme intime de ces phénomènes. Les travaux qu'ont été faits sur les oxydases ont permis de franchir cette barrière. Jacoby [1] n'est pas de l'avis de Springer. Cet auteur considère que les oxydases ne jouent pas, dans la croissance, le rôle fondamental que l'on a voulu leur atribuer. En effet, d'après Jacoby, l'aldéhydasev n'apparaitrait que tardivement chez les mammifères, et en particulier des porcs.

D'après Maurice Springer [2] la présence des oxydases dans les leucocytes servirait à favoriser l'énergie de croissance. «Les oxydases prédominent dans les leucocytes, dit-il: or les organes lymphoïdes ont une fonction des plus importantes, dans le phenomène de croissance. Prédominante chez le nouveau-né et dans la première enfance, leur abondance, par rapport aux autres tissus, diminue à la mesure que les besoins de la croissance sont moins impérieux. Les leucocytes apportent les élements de leur nutrition et de leur développement aux organes pourvus de vaisseaux».

Portier est d'une autre opinion: pour lui en effet les oxydases ne jouent qu'un rôle de protection de l'organisme. Springer croit que c'est par voie lymphatique que les oxydases distribuent dans l'organisme certains élements importants de l'énergie de croissance.

D'autres auteurs pensent que les leucocytes n'interviennent pas directement dans la production d'oxydases, mais qu'ils se bornent à jouer le rôle d'intermédiaires ou de corps vecteurs. Dans cette hypothèse, les leucocytes emprunteraient les ferments oxydants aux divers tissus et abandonneraient ultérieurement ces ferments, au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

[1] Jacoby: *Zeitschr. f. Physiol. Ch.*, t. XXXIII, p. 128 à 130.

[2] M. Springer: *L'énergie de croissance.* Paris. Masson, p. 23.

III

Rôle des ferments oxydants dans la régénérescence des nerfs.

Nous passons à présent à l'étude des changements histologiques qui caractérisent la régénérescence des nerfs sectionnés. Nous n'allons pas entrer dans l'historique de cette question importante. On trouvera dans la remarquable monographie de Ramón y Cajal [1] sur la dégénérescence et la régénérescence du système nerveux, un exposé complet de la question jusqu'au moment de son apparition. Cet auteur non seulement a complété nos connaissances sur ce sujet, mais il a approfondi, plus que personne, le mécanisme intime des changements histologiques de la régénérescence. Il a même entrevu le rôle des catalysateurs et des ferments.

Dans ce qui va suivre nous allons esquisser quelques recherches de nature à éclairer le rôle des ferments oxydants qui conditionnent les phénomènes de régénérescence.

Tout d'abord il y a bien d'établir une différence très remarquable entre les phénomènes de dégénérescence et de régénérescence chez les animaux à sang chaud et à sang froid. Chez ces derniers, non seulement la régénérescence est lente mais sa rapidité en est fonction de la température du milieu ambiant. Déjà dans un travail antérieur avec M. J. Minea, nous avons montré qu'on peut chez une grenouille, grâce aux variations de température, accélérer ou ralentir, à son gré, les phénomènes de régénérescence des nerfs sectionnés.

Mais chez la grenouille comme chez l'animal à sang chaud, la vitesse de régénérescense est sous la dépendance de l'activité des ferments oxydants qui se trouvent dans le protoplasma du syncytium de Schwann et des oxydasophores. C'est ainsi, par exemple, que la section du sciatique de la grenouille, pratiquee pendant l'hiver, n'est suivie de phénomènes de régénérescence et de dégénérescence qu'après un temps assez considérable. Au bout de 15 jours les vaisseaux du bout central sont plus riches en oxydases, mais, au bout de 20 jours, il apparaît une cicatrice contenant des oxydases qui siègent dans les fibroblastes et les vaisseaux et à l'extremité de quelques cylindraxes. Ce n'est pas qu'au bout d'un mois

[1] S. Ramón y Cajal: *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Madrid, 1913, 2 vols.

qu'apparaît une cicatrice bien indiquée (fig. 8), contenant des oxydases dans le parenchyme nerveux, c'est-à-dire dans les bourgeons nerveux qui partent des extrémités des cylindraxes et dans les différentes espèces de cellules conjonctives de la gaine des nerfs ou de tissu interstitiel. Le syncytium de nouvelle formation, dérivant des anciennes gaines de Schwann, est à peine indiqué. 40 jours après la section, sur le nerf sciatique de la grenouille, maintenu à 9°, il apparaît une cicatrice teintée en bleu foncé et visible à l'œil nu. La quantité des oxydases a augmenté (fig. 9). On les voit dans les bourgeons nerveux qui, émanant des anciens cylindraxes, avancent dans le syncytium qui commence à se former, disposé en minces travées. Puis il y a une quantité considérable d'oxydases dans les vaisseaux des gaines des nerfs pénétrant dans la cicatrice: elles donnent à celle-ci la coloration bleue. Puis les granulations siègent dans les nombreux fibroblastes formant la cicatrice. Dans le bout périphérique, la quantité d'oxydases est moindre. Il n'y a pas de tractus du syncytium de Schwann qui pénètrent de l'extrémité du bout périphérique dans la longeur du nerf. Cela n'a rien d'étonnant, étant donné qu'en dehors de la dégénérescence traumatique produite par la section, la myéline se fragmente sans se transformer en graisses.

Fig. 8.—Section du sciatique de grenouille l'animal étant gardé à la température de 10° pendant un mois. Richesse de ferments oxydants au niveau de la cicatrice, *C*. Le bout périphérique n'est pas encore dégénéré.

Le processus de régénérescence est autrement actif dans les nerfs sectionés depuis treinte jours chez la grenouille maintenue à 22°. Ici le travail de cicatrisation et de régénérescence par des éléments propres du nerf est plus considérable. Il y a une prolifération très active du syncytium neurotisé de Schwann, formant un plexus inextricable de fibres jeunes, qui rappellent celles de Remak. Entre ces travées du syncytium on remarque des fibroblastes contenant aussi des oxydases. La participa-

tion du plexus de nouvelle formation à la formation de la cicatrice est très accusée. Il faut, en outre, ajouter que dans la cicatrice il y a des blocs d'oxydases en quantité considérable, qui affectent souvent la forme des sphères rayonnantes. Dans le bout périphérique au niveau de l'extrémité supérieure il y a le même processus de néoformation de travées du syncytium, mais moins actif que dans le bout central. Puis on aperçoit la myéline réduite en boules, dont quelques unes colorées en violet par le mélange de diméthylparaphénylènediamine et naphtol-α. Ce qui signifie que la fragmentation de la myéline, processus physique, est suivie d'un autre processus, chimique, de dédoublement, dû à l'action d'un ferment hydrolysant.

Fig. 9.—Bout central d'un nerf sciatique de grenouille 41 jours après la section gardé à 0°. On y voit à la partie terminale du nerf beaucoup de ferments oxydants de même que dans les cicatrices. En outre, à une certaine distance on voit des massues de ferments oxydants (m. m').

Les phénomènes de régénérescence sont beaucoup plus actifs avec l'apparition précoce des oxydases au niveau du bout central du nerf sectionné. Déjà au bout de deux jours on peut constater que les cylindraxes sont gonflés et garnis au centre et à la périphérie d'oxydases qui les enveloppent plus ou moins complètement. J'ai décrit dans mes études antérieures la part que prennent les ferments oxydants aux phénomènes de synthèse chimique et de morphogénèse du nerf dégénéré. (G. Marinesco: *A) Recherches anatomo-cliniques sur les neuromes d'amputation douloureuse. Nouvelles contributions à l'étude de la régénération nerveuse et du neurotropisme.* Philosophical transactions of the Royal Society of London. Séries B. Vol. 209, pp. 229-304.—*B) Le rôle des ferments oxydants pendant la croissance et la régénérescence des nerfs.* «Revue générale de Sciences.» 15-30 septembre 1921.)

Pour la croissance comme pour la régénérescence des fibres nerveuses, l'activité des oxydases est un phénomène essentiel. On savait que les ferments oxydants jouent un rôle important dans le fécondation. Il en est

de même dans la croissance et dans la régénérescence des nerfs, comme nous l'avons montré antérieurement. Chez l'embryon, la croissance, la nutrition et le développement de la fibre nerveuse sont gouvernés par le métabolisme de la cellule nerveuse.

Mais, pour l'architecture définitive des fibres nerveuses, le syncytium de Schwann joue un rôle décisif; comme l'a dit M. Nageotte: «la névroglie construit le nerf et les neurites s'y logent». Cela n'exclut pas d'une façon absolue que des fibres nerveuses de nouvelle formation ne puissent pas circuler librement en dehors de syncytium, c'est-à-dire qu'elles ne soient pas emprisonnés dans le syncytium. S. Ramón y Cajal vient de montrer [1] que, pendant la première phase de la régénérescence, les fibres de nouvelle formation peuvent circuler entre les cellules conjonctives et sur les fibroblastes embryonnaires à la faveur du steréotropisme avant qu'il ne se produise des travées du syncytium. Je pense que cette constatation est exacte. D'ailleurs, elle concorde avez les métamorphose précoces du cylindre-axe du bout central.

Il faut admettre, d'autre part, que, pour l'architecture définitive des fibres nerveuses, la présence du syncytum est nécessaire. En effet, les travées du syncytium assurent un support spécial aux fibres jeunes, et grâce à des échanges nutritifs réciproques entre ce syncytium et les fibres jeunes, celles-ci peuvent arriver au dernier terme de leur développement. Comme nous l'avons montré les fibres du syncytium dans les ganglions ou en dehors des ganglions, même chez l'animal adulte, suivent le trajet d'un syncytium garni d'oxydases, et, au point de vue nous devons voir dans le sympathique une organisation primitive qui a dû précéder les système des nerfs périphériques et des fibres des centres nerveux. En effet: les fibres de la substance blanche, dans tous les centres nerveux cérébro-spinaux, sont dépourvues d'oxydases, lesquelles sont abondantes à l'intérieur des travées nerveux des ganglions sympathiques, tandis que les faisceaux nerveuses des ganglions spinaux sont vides de pareilles granulations.

L'analyse des phénomènes morphologiques qui se passent à l'extrémité du bout central montre que le signal de la régénérescence est donné par l'accélération des oxydations aussi que cela résulte de la présence

[1] S. R. Cajal: *Algunas observaciones contrarias a la hipótesis syncytial de la regeneración nerviosa y neurogénesis normal.* Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas. Tomo XVIII, marzo 1921.

d'oxydases dans les axones jeunes qui poussent des cylindraxes anciens.

Il faut encore remarquer que toutes les métamorphoses des cylindraxes, telles que les boutons et les massues terminales, ainsi que les appareils en spirale, s'accompagnent d'une apparition d'oxydases.

Sans ferments oxydants, pas de croissance des nerfs et point de régénérescence nerveuse. Plus ces ferments sont abondantes, plus la régénérescence est accélérée, comme cela resulte des expériences pratiquées sur les animaux homéothermes et hétérothermes.

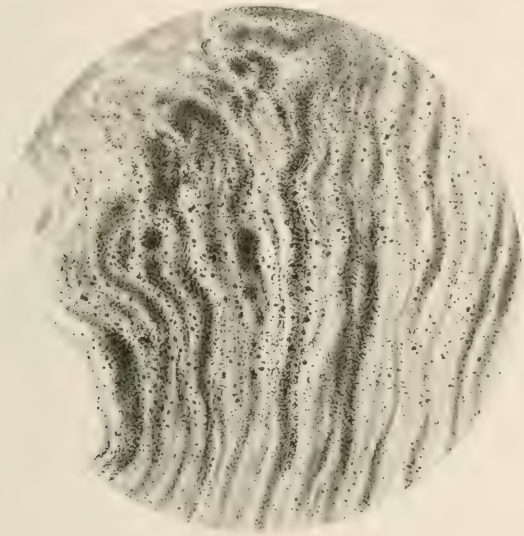


Fig. 10.—Extrémité du bout central du nerf sciatique d'un lapin ayant subi la section de ce nerf depuis 40 heures. La plupart des fibres terminales sont remplis de ferments oxydants et cette activité diastasique correspond avec la formation des neurofibrilles qui caractérisent le phénomène de métamorphose ou de régénérescence précoce.

On sait que Cajal, Perroncito et nous-mêmes avons décrit des phénomènes de régénérescence précoce aussi bien à l'extrémité des fibres au bout central que dans celles de bout périphérique. Cajal les a dessigné du nom de *métamorphoses*. La méthode des oxydases nous permet de constater que ces phénomènes consistant dans la néoformation des neurofibrilles, sont conditionnés par l'apparition des oxydases dans les cylindraxes des fibres sectionnées.

Les images que nous offrent les coupes sont très caractéristiques. En

effet, l'extrémité des fibres sectionnées contraste avec leur trajet supérieur par la présence dans les fibres gonflées d'un grand nombre de granulations d'oxydases qui n'existent pas à l'état normal (fig. 10). Parfois ces oxydases existent non seulement à l'extrémité mais aussi sur un trajet plus ou moins grand de la fibre, ou bien elles font leur apparition à une certaine distance de la section. On retrouvera ensuite entre les fibres nerveuses une certaine quantité d'oxydasophores.

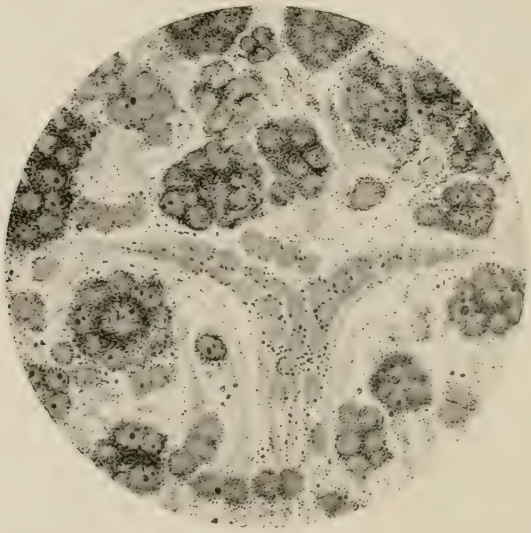


Fig. 11.—Coupe d'un fragment d'adénome de la glande thyroïde dans un cas de rhumatisme chronique. On y voit dans le centre un vaisseau contenant des oxydases libres et ensuite des acini glandulaires dont les cellules du type embrynonaire contiennent dans leur protoplasma une grande quantité de ferments oxydants.

Au voisinage du protoplasma qui entoure les noyaux de Schwann il apparaît des oxydases qui se multiplient à mesure que les noyaux entrent en karyokynèse et se multiplient.

Ici également les ferments oxydants fournissent l'énergie nécessaire à la multiplication des neurofibrilles et des noyaux de Schwann.

Nous avons vu qu'il y a une richesse extraordinaire de ferments oxydants dans les tissus en voie de développement et c'est précisement cette richesse qui caractérise la croissance. Cette richesse peut se rencontrer non seulement chez les sujets normaux en voie d'évolution, mais aussi dans les états pathologiques, où il y a un excès de croissance, comme c'est le

cas pour les tumeurs glandulaires: goitre (fig. 11), maladie de Basedow, acromégalie (fig. 12), épinéphrome, etc. Il est à remarquer dans de pareils cas que les cellules de néoformation contiennent, chez l'adulte, de même que dans les tissus en voie de croissance normale, une grande quantité de ferments oxydants.

Nous avons été frappés assez souvent par la ressemblance qui existe entre l'aspect des ferments oxydants et celui des mitochondries, de sorte

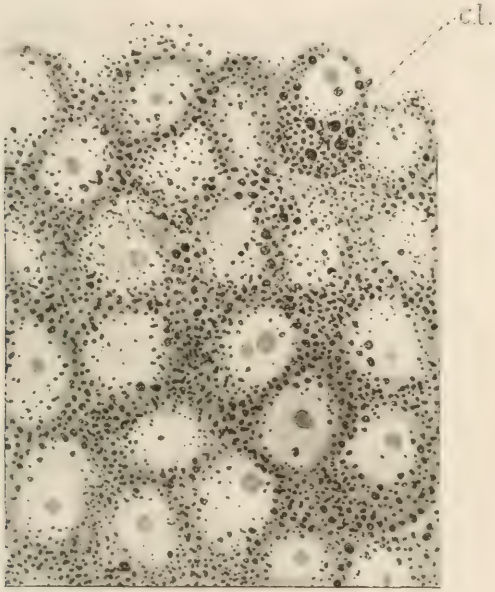


Fig. 12.—Coupe d'un fragment de lobe antérieur de l'hypophyse dans un cas d'acromégalie avec diabète sucré. Le cytoplasma de toutes les cellules est rempli de ferments oxydants, contenant en outre quelques granules de lipoïdes (c. l.), contrairement à ce qui se passe chez l'homme adulte où le cytoplasma des cellules est rempli en grande partie par des lipoïdes.

que la question qus nous nous sommes posé, c'est s'il n'y a pas identité entre les mitochondries et les oxydases. Je pense qu'il y a une relation étroite entre ces deux organes, et cette opinion a été soutenue par M. Watrin [1] à propos des plexus choroïdes, mais je ne sais pas si on peut conclure à leur identité. En ce qui concerne la relation fonctionnelle des mitochondries et des oxydases, je ne saurais passer sous silence l'opinion de MM. Meyer, Rathéry et Schaeffer sur le rôle physiologique des mito-

[1] Watrin, J.: *Réactions oxydasiques dans les plexus choroïdes.* C. R. des Séances de la Société de Biologie, n. 3, 1922, p. 125.

chondries. Après avoir montré que la substance mitochondriale a pour support un lipoïde contenant des acides gras à liaison éthylénique, ils admettent que ces substances mitochondriales jouissent de la fonction d'oxydation et de réduction.

Cette hypothèse esquissée par Waldemar Koch a été formellement explicitée par Frankel et Dimitz en 1909. Pour ces auteurs les acides gras à double liaison contenus dans les phosphatides jouent le rôle de corps autooxydables. Ce sont des «substances respiratoires intermédiaires», c'est-à-dire des *vecteurs d'oxygène*. Cette idée se rattache à tout un ensemble de récherches concordantes. Rappellons entre autre, que les corps qui s'attaquent aux lipoïdes touchent en même temps aux oxydations cellulaires, par exemple les anesthésiques dans leur action sur les cellules animales (Vernon) ou végétales (Paladin).

Le rôle des ferments oxydants dans l'évolution des phénomènes de régénérescence de la moëlle est décisif. Nous avons pratiqué à cet effet plusieurs sections complètes de l'axe spinale et examiné les pièces traitées par la méthode des oxydases à des divers intervalles. Comme nous reviendrons dans un travail complet sur la question, nous n'allons donner qu'un court résumé de ces recherches. Sept jours après la section on constate, à l'extrémité des deux bouts, un assez grand nombre d'axones se faisant remarquer par la présence à leur intérieur de granulations d'oxydases. Leur calibre n'est pas uniforme, elles offrent, de distance en distance, des renflements fusiformes ou plus ou moins sphériques, au niveau desquelles les granulations sont plus denses, tandis que la portion intermédiaire est amincie et contient moins de ferments. Certaines finissent par ce que Cajal a appelé des boules de rétraction qui sont aussi chargées de granulations colorées en bleu. A mesure qu'on se rapproche de la partie terminale on voit un grand nombre de boules devenues libres par un processus d'autotomie. Toutes ces boules sont remplies de ferments oxydants, mais dans certaines d'entre elles on voit une raréfaction ou même une disparition à la périphérie, et alors la massue paraît être constituée par deux régions: par une région centrale dans laquelle il y a un grand nombre de granulations et par une autre périphérique qui tranche avec la première par l'absence, plus ou moins complète, d'oxydases.

Le même phenomène peut s'observer également dans les boules de rétraction.

En dehors de fibres moniliformes, que nous avons décrites, on peut voir quelques unes en voie de ramification qui peuvent traverser le tissu névroglique de nouvelle formation sans pénétrer dans la cicatrice conjonctive formée par des fibroblastes peu fournies en oxydases et par des faisceaux collagènes. Au bout de 30 jours les phénomènes de régénérescence sont beaucoup plus avancés et se présentent sous l'aspect suivant. On aperçoit, à une certaine distance de la cicatrice, dans le bout inférieur de la moëlle, des fibres qui se distinguent par la présence, à leur intérieur, des granulations d'oxydases qui permettent de suivre leur trajet très facilement. On peut admettre plusieurs catégories de ces fibres, quelques unes, après un court trajet, présentent une espèce de renflement piriforme ou ovalaire. De leur trajet ou bien de la massue terminale se détachent des ramifications parfois presque sessiles, finissant par un bouton près de la fibre; d'autres fibres ont un trajet plus long, offrant sur leur parcours des renflements moniliformes et finissant également par une massue oblongue. Le calibre de ces fibres est tantôt plus mince, tantôt plus gros. Les ramifications, qui se détachent des fibres longues, finissent par un bouton au voisinage de la fibre d'origine et offrent parfois l'apparence de branches portant des fruits. D'autres fois ces ramifications, étant plus nombreuses, constituent une colonie donnant l'aspect de formations en rosette que nous avons décrites autrefois, avec M. J. Minea [1], dans les moëlles comprimées. La partie terminale du bout inférieur offre un aspect aréolaire. Les aréoles où se trouvent des macrophages, sont délimitées par des cellules névrogliques, munies d'un grand nombre de prolongements et par des capillaires. A la surface de ces tissus de nouvelle formation circulent des fibres de nouvelle formation, suivant un trajet capricieux et formant parfois un plexus plus ou moins inextricable. A mesure que l'on se rapproche de la cicatrice conjonctive qui constitue le trait d'union entre les deux bouts, les fibres de nouvelle formation diminuent pour disparaître, de sorte que, dans la cicatrice conjonctive, constituée por des fibroblastes à prolongements ramifiés, siégeant dans une masse fondamentale amorphe, on n'aperçoit plus, tout au moins par la méthode des oxydases, des fibres de nouvelle formation. Ces fibroblastes sont peu fournis en oxydases et le tissu fondamental que les sépare n'en contient pas.

[1] G. Marinesco et J. Minea: «Nouvelles contributions à l'étude de la régénérescence des fibres du système nerveux central.» *Journal für Psychologie und Neurologie*, vol. 17, 1910.

Conformément à nos recherches antérieures et d'accord avec les idées de Cajal et de O. Rossi, nous constatons que les fibres nerveuses de la moëlle épinière sont capables de phénomènes de régénérescence. En effet, on observe, du côté du bout inférieur, la plupart des épisodes histologiques qui caractérisent les phénomènes de régénérescence des nerfs périphériques. Il y a de la turgescence des fibres, restées en relation avec leur centre trophique. Il apparaît, dans l'intérieur de ces fibres, des oxydases qui remplissent l'axone, grâce auxquelles on peut les suivre sur un long trajet. Il y a ensuite des phénomènes de régénérescence collatérale et terminale, cette dernière sous forme d'arborisation et même plus, la partie terminale du bout central contient un plexus de nouvelle formation, dont les fibres cheminent à la faveur des cellules névrogliques et des vaisseaux, mais d'habitude ne penètrent pas dans la cicatrice conjoctive où les ferments oxydants sont en petite quantité. Sans doute ces phénomènes de régénérescence ne sont pas si riches et si multiformes que dans le bout central d'un nerf sectioné, mais tout prouve que les fibres ascendentes des cordons postérieur et antero-latéraux sont capables d'accroissement et de véritables phénomènes de régénérescence. Malheureusement la cicatrice conjoctive réunissant les deux bouts, ne constituent pas un milieu favorable, ni mécanique ni chimique et ne contiennent pas des voies préétablies, aménagées pour loger les nouvelles fibres et fournir l'énergie nécessaire de croissance, comme c'est le cas pour le syncytium de Schwann dans les périphériques.

D'ailleurs les neurones centraux, exception faite pour les cellules des ganglions spinaux, paraissent plus fragiles, et c'est en vain que M. J. Minea et moi nous ayons essayé de les cultiver *in vitro*. Pour toutes ces raisons la régénérescence de la moëlle épinière consécutive aux sections est frustrée, desordonnée, non adaptée; —aussi elle n'aboute jamais à la restauration complète de la moëlle. L'impulsion nutritive envoyée par le corps de la cellule le long des fibres sectionées tarit assez vite au bout d'un certain temps et les massues terminales subisent un processus de dégénérescence se traduisant par l'altération des ferments oxydants, qui persistent seulement dans la partie centrale, puis ils disparaissent de cette dernière et la massue se présente comme dans les racines postérieures des tabétiques, c'est-à-dire qu'elle est dépourvue totalement de ferments oxydants. A ce propos je dois faire remarquer que les boules en autotomie ne meurent pas immédiatement, car elles contiennent des ferments

oxydants. Autant que ceux-ci ne sont pas disparus complètement, elles continuent de vivre.

Lorsqu'on analyse les phénomènes de régénérescence qui se déroulent dans la moëlle et dans les nerfs périphériques on est frappé du fait que, dans cette régénérescence il intervient des réactions chimiques, qui se succédent d'une façon uniforme est dans un sens determiné. La section d'un nerf périphérique est suivie de l'apparition des ferments oxydants dans le bout central et de la création des voies anatomiques qui reçoivent les jeunes neurites et leur livre l'énergie nécessaire, non seulement à la croissance, mais à l'organisation définitive; autant qu'il n'y a pas d'influence perturbatrice les phénomènes de régénérescence suivent un trajet fixe.

Il se produit dans le bout central, dans la cicatrice et dans le bout périphérique, des phénomènes *chimiques et morphologiques coordonnés*, qui après une série de remaniements du syncytium aboutissent à la construction d'un nerf nouveau, du même modèle que celui d'un nerf normal.

Des pareils phénomènes ne se produissent pas après la section de la moëlle épinière, où la cicatrice constitue un milieu défavorable à la nutrition et à la progression des fibres de nouvelle formation. Il n'y a pas, dans ces derniers, une répétition des conditions de l'évolution ontogénique. Je dois rappeler (v. chapitre «Evolution des ferments oxydants») que, dans la moëlle de l'embryon il existe des voies de nature névroglique, riches en ferments oxydants, où sont logées les fibres en voie de croissance. Or, du fait du développement de l'animal, les tissus de l'axe spinale subissent des changements profonds. Il n'y a plus, après la section de la moëlle épinière, l'harmonie de développement de ces tissus qui existait pendant la vie embryonnaire.

Après la naissance, à mesure que l'individu évolue, les conditions de vie changent et cela est si vrai que nous n'avons jamais vu dans les territoires dégénérés des cordons postérieurs, chez les tabétiques, ou bien dans la zone des faisceaux pyramidaux, chez les hémiplégiques, l'aparition des ferments oxydants, comme cela se constate pendant l'ontogénie. Donc l'absence de voies préétablies et la diminution des ferments oxydants, dans la cicatrice conjoctive, sont les deux causes principales de la régénérescence incomplète de la moëlle, au point de vue histologique et nulle au point de vue physiologique; chez les larves de grenouille la section de

la moëlle est suivie d'une véritable régénérescence anatomique et fonctionnelle de l'axe spinale (Hooker et Lorente de Nó [1]).

Je dois ajouter encore un mot a propos du rôle que jouent les ferments oxydants dan les phénomènes de régénérescence du bout périphérique des nerfs sectionés: tandis que le syncytium de ce bout est chargé de ferments oxydants et contient un grand nombre d'oxydasophores, nous n'avons pas trouvé dans la zone de dégénérescences secondaire de la moëlle, à savoir dans les cordons de Goll et dans les faisceaux pyramidaux, des cellules névrogliques pourvues des ferments oxydants. Cela constitue une différence essentielle entre le bout périphérique de la moëlle et celui du nef.

Nos recherches sur la régénérescence des nerfs et de la moëlle épinière ont mis en évidence l'intervention d'un facteur nouveaux qui commande tous les phénomènes histologiques qui caractérisent non seulement la régénérescence du système nerveux, mais de tous les tissus en général et la cicatrisation des plaies. D'autre part, nous avons montré le rôle des oxydasophores, ces vecteurs d'énergie qui transportent les ferments oxydants dans les tissus qui en ont besoin et les reprennent lorsque leur tâche est achevée. Il s'agit là d'une fonction nouvelle qui n'a pas été soupçonnée jusqu'à présent. En dehors de l'énergie chimique, représentée par les ferments oxydants, d'autres énergies interviennent dans la croissance des tissus, à savoir: l'énergie électrique et la tension de surface. Pour plus de détails je renvoie le lecteur à ma monographie publiée dans les *Philosophical Transactions* (loc. cit.).

IV

Rôle des ferments oxydants dans la thermogénèse, la fièvre et l'inflammation.

Les recherches des physiologistes ont établi que les oiseaux et la plupart des mammifères, fortement armés pour la lutte contre leur milieu, jouissent d'un mécanisme thérmorégulateur d'une haute précision. Ils ont

[1] Hooker: «Studies on regeneration in the Spinal cord.» *The Journ. of comp. Neur.*, vol. 25. 1915.—R. Lorente de Nó: *La regeneración de la médula espinal en las larvas de batracio.* Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas. Tomo XIX. Octubre de 1921. Madrid.

été designés du nom d'animaux à température fixe ou homéothermes. Les animaux à sang froid, ayant une température sans cesse variable, méritent le nom de poikilothermes ou hétérothermes. Aux animaux qui s'engourdissent pendants l'hiver on donne le nom d'hibernants.

Comme il est connu, la température des oiseaux dépasse celle des mammifères, car elles est toujours supérieure à 40°, dépasse rarement 44°, et se tient, en moyenne, dans le voisinage du 42°. La température peut différer de 2° entre les espèces très voisines.

Nos recherches pratiquées avec la méthode de oxydases nous permettent d'expliquer en partie les différences de température qui existent entre les classes des oiseaux, des mammifères et des animaux hétérothermes. En effet lorsqu'on examine des organes d'oiseaux on est frappé par la richesse des oxydases qui s'y trouvent, de même que dans les différents muscles et sur tout dans le grand pectoral. Dans les fibres musculaires, les granulations sont disposées d'une manière linéaire et siègent à la surface des fibres musculaires.

Il est à remarquer que la densité et le volume de ces granulations diffèrent suivant les fibres musculaires, car il y a des fibres plus riches que les autres en ferments oxydants.

Le cœur des oiseaux et sourtout des oiseaux volants est plus riche en oxydases que celui des mammifères et encore plus que celui des batraciens.

Mais il y a un autre phénomène important que nous avons constaté dans le cœur et dans certains muscles des oiseaux, à savoir: la présence de gouttelettes de lipoïdes extrêmement nombreuses à la surface desquelles on voit plusieurs granules d'oxydases. Ce complexus d'oxydases et de lipoïdes est un phénomène très caractéristique, sans être spécifique, pour les muscles des oiseaux. En outre, dans le muscle pectoral des oiseaux volants, les seules que j'ai examinés à ce point de vue, on remarque deux espèces de fibres musculaires, les unes plus claires que contiennent presque exclusivement des ferments oxydants, les autres obscures chargées à la fois de gouttes de lipoïdes et de ferments oxydants.

Les ovules son également très riches en oxydases et en lipoïdes, mais il y a un autre phénomène d'une importance majeure, c'est la présence d'un nombre plus ou moins considérable de ferments oxydants dans l'intérieur des globules rouges; leur quantité varie selon l'espèce des oiseaux. Celles-ci siègent au voisinage du noyau où elles forments comme une es-

pèce de couronne autour de cet organe (fig. 13). J'ai trouvé également des granulations d'oxydases dans les glomérules du rein.

Ni chez les mammifères, exceptés pendant la période embryonnaire, ni chez les animaux à sang froid, pendant l'hibernation, je n'ai pas trouvé des oxydases dans les globules rouges.

Le système nerveux central, les ganglions périphériques et les muscles, de même que les organes des animaux hétérothermes contiennent une quantité beaucoup moins considérable de ferments oxydants que les

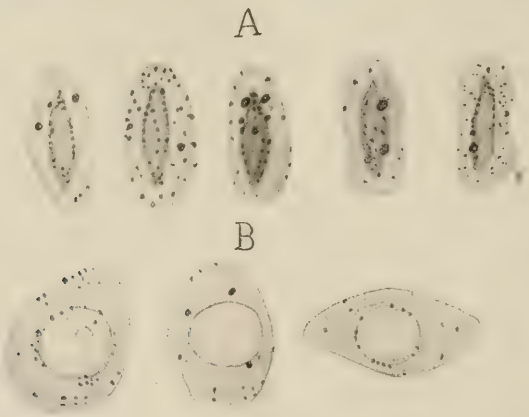


Fig. 13.—*A*, Globules rouges nuclées du sang d'un pigeon montrant un grand nombre de ferments oxydants, dont la plupart son attachés à la périphérie du noyau. Certaines granulations sont grossières.—*B*, Globules rouges d'une grenouille gardé pendant une semaine à 18° montrant des ferments oxydants; certains d'entre eux sont concentrés autour du noyau.

animaux homéothermes, et surtout les oiseaux quantité, qui est encore plus réduite pendant l'hibernation. C'est ainsi que les muscles de la grenouille en hibernation sont très pauvres en oxydases et celles-ci existent surtout au voisinage des petits oiseaux qui contiennent des oxydasophores. C'est partout en voisinage de ces régions vasculaires qu'il existe des granulations d'oxydases dans les fibres musculaires. Et même les oxydases sont localisées dans la portion de la fibre en rapport immédiat avec les vaisseaux (fig. 14). Dans les autres fibres il peut y avoir des lipoïdes qui peuvent se colorer d'une façon métachromatique par le mélange de Röhmann et Spitzel. Ils se teintent aussi par le bleu de Nil et sont osmioréducteurs (liquide de Gram + acide osmique). Mais ce qui est remarquable et fait constraste avec tous les autres muscles striés de la grenouille en hibernation, c'est la grande quantité d'oxydases qui existe

dans le muscle cardiaque chez elle pendant toutes les saisons. On sait d'ailleurs que, au point de vue de métabolisme le cœur de grenouille se comporte comme le cœur des mammifères. C'est là une preuve éclatante en faveur de la relation qui existe entre la quantité d'oxydases et l'énergie fonctionnelle d'un organe donné. Mais ce qui est encore plus intéressant c'est que la quantité des ferments oxydants dans les muscles est en fonc-

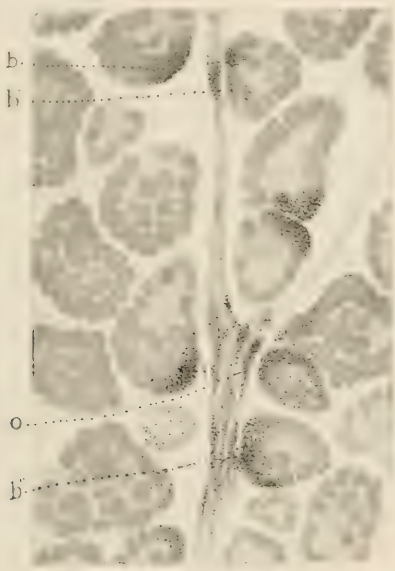


Fig. 14.—Section transversale de la face postérieure de la cuisse d'une grenouille pendant l'hibernation. En bas de la figure, on voit un petit vaisseau qui se bifurque et contenant à son intérieur des oxydasophores (o). Les fibres musculaires situées au voisinage de ce petit vaisseau où bien d'une de ses branches (f, f', f''), contienent des oxydases, tandis que celles situées à une certaine distance ont tout depourvues.

tion du dégré de la température ambiante. On peut faire apparaître dans les fibres striés un grand nombre de granulations d'oxydases si on garde la grenouille, pendant quelques jours à la température de 20°. On n'a qu'à comparer à cet égard le figure 15 pour se convaincre du contraste qui existe entre la pauvreté de ferments contenus dans les muscles de la grenouille en hibernation et ceux de cet animal gardé à la température du laboratoire (18°).

Dans ce dernier cas on voit que les oxydases siègent non seulement dans les fibres en contact avec les vaisseaux, mais elles sont disséminées à la sufarce de toutes les autres fibres musculaires.

Un exemple classique, qui nous montre l'action catalytique de la chaleur, dans la pathologie humaine, nous offre le myxœdème dans lequel il y a absence plus ou moins complète ou bien hypofonction de la thyroïde. L'action activante de cette glande sur les oxydations cellulaires a été mise en évidence par beaucoup d'auteurs (Enriquez et Sicard, Charrin, Duceschi, Moussu. Ostwald et Leopold Lévi). Moi-même j'ai montré à l'aide des aiguilles thermoélectriques que la température des muscles est

Fig. 15.—Coupe transversale des muscles de la face postérieure de la cuisse d'une grenouille gardée à la température de 18° pendant une semaine. On voit au centre un vaisseau contenant quelques oxydasophores. Tous les fibres musculaires contiennent beaucoup de ferments oxydants. A comparer avec la figure précedente.

diminuée dans le myxœdème et que, d'autre part, on peut constater, pendant la saison froide, dans les muscles des extrémités, une fausse réaction de dégénérescence qui disparaît par le chaleur. Mais l'examen d'un cas de myxœdème expérimental nous a permis, à M. Minea et à moi, de montrer à l'aide des faits histologiques la raison de la diminution des oxydases dans cette maladie. En effet, en examinant avec M. J. Minea, les centres nerveux et tous les organes d'un chien auquel on avait enlevé la thyroïde et greffé inmédiatement la parathyroïde, nous avons été frappés par l'absence des oxydases dans quelques régions de ces organes. Déjà, à l'œil nu, on voyait que la réaction des oxydases n'avait lieu

dans le foie que dans certaines endroits tandis que d'autres restaient inactives. Nous avons constaté la même particularité dans le rein, le cœur, le testicule, les muscles, etc. Partout on voyait, au microscope, des régions où la réaction des oxydases existait et d'autres où celle-ci faisait défaut. En outre ces régions inactives donnaient une réaction positive quand la pièce était colorée au Sudan. On y voyait non pas des gouttes, mais un sémis de granulations jaunâtres. Par conséquent dans le myxœdème expérimental il y a une réduction très marquée des ferments oxydants dans les tissus, et, à leur place, apparaissent des substances colorées au Sudan.

Le rôle de la chaleur non seulement sur l'activité des ferments mais aussi sur la multiplication de ces agents est considérable. Il y a déjà longtemps qu'en collaboration avec M. J. Minea, nous avons montré l'influence de la température sur la régénérescence des nerfs sectionnés, de sorte qu'en élévant seulement la température de la grenouille, on peut activer le processus de régénérescence chez ce batracien, aun point qu'elle ait la même vitesse que chez les mammiféres.

D'ailleurs tous les phénomènes biologiques, comme les réactions chimiques, sont modifiés par la chaleur. Les battements du cœur, les mouvements respiratoires, les mouvements des cils vibratils, comme la phagocytose ont un coéficient de température [1].

L'élévation de température acroît la vitesse des réactions chimiques; cette augmentation obéit à la loi de Vant' Hoff et Arrhenius

$$\text{Log } V = -\frac{A}{\Theta} + C$$

(On désigne par V la vitesse, par Θ la température, par A et C deux constantes.) Aussi voit-on s'exagérer la respiration, les battements du cœur, l'activité motrice générale, à mesure que s'élève le dégré thermique.

Depuis les expériences mémorables de Cl. Bernard par la section du sympathique cervical on a admis que le système nerveux joue un rôle dans la production de la chaleur. Cl. Bernard avait admis même des nerfs frigorifiques et des nerfs calorifiques et Liebermeister a posé en principe que le système nerveux répresente un système régulateur thermique.

[1] Je renvois le lecteur désireux de mieux connaître l'influence de la température sur les phenoménes biologiques, au travail remarquable de M. Georges Matisse: *Action de la chaleur et du froid sur l'activité motrice des êtres vivants*. Paris, 1919.

Si les physiologistes sont d'acord pour attribuer au système nerveux le rôle de régulateur thermique, les divergeances commencent sitôt qu'il s'agit de préciser la région qui entretient cet équilibre.

Un certain nombre d'expériences tendent à prouver que les ganglions de la base et particulièrement le corps strié et le tuber cinéreum seraient chargés de l'équilibre thermique.

Il est fort probable qu'il s'agit là de centres un rapport avec l'innervation des vaisseaux. Lefèvre arrive aux conclusions suivantes:

1° On peut réséquer les centres supérieurs (hémisphères) sans atteindre gravement la thermogénèse et la régulation thermique;

2° Les centres opto-striés semblent pourtant avoir un certain rôle excito-thermique;

3° Mais ce pouvoir appartient essentiellement aux centres médullaires supérieurs (bulbe);

4° D'autre part, le sympathique bulbaire suffit à lui seul pour entretenir, par le système visceral, une thermogénèse capable de maintenir la température à son niveau normal tant que la réfrigération reste modérée;

5° Au total, la coordination nerveuse, régulatrice des fonctions thermiques générales, paraît localisée dans le bulbe.

Il paraît aujourd'hui démontré que la fièvre est un trouble thermorégulateur accompagné d'une hyperthermogénèse. Le siège principal de cette hyperthermogénèse est soit dans les muscles (Heidenhain, Tunz), soit dans le sang (Salkowsky, Noorden), tandis que les observations topographiques de d'Arsonval et Charin appuyées encore par les observations de Lépine, Krehl et Kraatsch, tendent à prouver que la région hépatique est le foyer essentiel de la chaleur chez les fébricitants. On constate que la température du foie l'emporte de 2° sur la cavité abdominale. Quant aux causes mêmes de la fièvre elles se rapportent à des agents biochimiques susceptibles de troubler la fonction thermorégulatrice du système nerveux dans le sens que celui-ci règle d'une façon durable la température du corps. On admet que ces agents sont de deux ordres, à savoir: 1°, les secrétions des micro-organismes pathogènes (secrétions bacteriennes); 2°, les produits de la désassimilation (auto-intoxication de Bouchard).

On a pensé pendant un certain temps que c'est les bactéries mêmes qui ont un pouvoir pyrétogène spécifique. Enfin, quelques auteurs admettent que les secrétions bactériennes provoqueraint des réactions cyta-

siques que, à leur tour, deviendraient chez chaque espèce de sujet la cause d'une action thermorégulatrice propre du système nerveux.

Nos constatations nous autorisent d'introduire dans la génèse de la chaleur animale et la conservation de l'équilibre thermique un autre facteur, à savoir: la quantité d'oxydases contenue dans le système nerveux des homéothermes et des hétérothermes. Les premiers son polyoxydasiques et les seconds oligooxydasiques ou poikilooxydasiques. Le système de ces derniers animaux étant pourvu d'une quantité variable d'oxydases, celles-ci ne peuvent pas entretenir l'equilibre thermique de l'organisme. Aussi sont elles très influençables par le milieu; par contre, chez les animaux homéothermes, animaux polioxydasiques, la quantité d'oxydases est considérable dans le système nerveux et dans les organes, même plus, les hématies nuclées des oiseaux sont pourvues de granulations d'oxydases, tandis que celles des animaux oligooxydasiques, malgré qu'elles soient également nuclées, n'en contienent que peu. Par conséquent chez les oiseaux il y a des phénomènes d'oxydation non seulement dans les organes mais également dans le sang. Et à ce point de vue il est à rapprocher la température plus élevée du fœtus des mammifères et celle des oiseaux.

En effet pendant les premières époques de la vie embryonnaire, comme je l'ai constaté chez l'embryon et le fœtus humain, les globules rouges nuclées sont pourvues de ferments oxydants. Ceci est d'accord avec l'opinion généralement admise que la température du fœtus est supérieure à celle de la mère. Mais il ne faut pas penser, avec Andral, que la chaleur en excès de l'enfant ne lui appartient pas; elle lui étant donnée par le milieu qu'il vient de quitter (l'utérus).

La grande quantité de ferments oxydants qu'on recontre chez l'embryon, non seulement dans tous les organes, mais même dans les régions où ils n'existent pas à l'état normal (nerfs périphériques, substance blanche des centres nerveux, glomérules du rein, etc.), nous explique pourquoi la température du fœtus est supérieure à celle de la mère. La même phénomène nous explique d'autre part la facilité avec laquelle la température s'élève chez les enfants dans les divers états pathologiques. En matière de conclusion nous dirons que l'instrument à l'aide duquel l'organisme modifie sa température à l'état normal comme à l'état pathologique sont les ferments oxydants. Pour qu'il y ait élevation de température, il faut de toute nécessité une activité plus grand de ces ferments.

Le système nerveux joue seulement le rôle de coordinateur dans les réactions vasculaires qui interviennent dans la repartition des oxydasophores qui prolifèrent sous l'influence d'un agent excitant.

Sans entrer dans le mécanisme histologique de l'inflammation nous devons rappeller qu'elle est caractérisée par une série de réactions qui se passent dans les domaines des vaisseaux et des tissus inflammés. L'afflux plus grand de sang et de leucocytes, le ralentissement de la circulation, la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux avec formation d'un exudat, sont des phénomènes caractéristiques des processus inflammatoires. En dehors des éléments mobiles qui proviennent de la réaction vasculaire, les cellules migratrices du tissu conjonctif interviennent également dans l'inflammation.

Par conséquent il y a dans les inflammations une multiplication de cellules et une augmentation considérable des oxydases qui accélèrent les échanges nutritifs et favorisent l'organisation de l'exudation. C'est là l'origine de l'hyperthermie locale qui accompagne toute inflammation.

Dans ces conditions on comprend bien qu'il ne peut pas exister une véritable inflamation parenchymateuse pour les lésions dégénératives du parenchyme des organes. Ces lésions s'accompagnent non pas d'une hyperfonction et d'une hyperactivité des ferments oxydants, mais d'une diminution de quantité et d'activité, aussi les échanges nutritifs sont diminuées et au lieu d'hyperthermie locale il y a d'hypothermie.

On a attribué, en général, la chaleur qui acompagne la région enflammé à la vaso-dilatation paralytique et on a rapproché l'hyperthermie locale de la région enflammé de l'élévation de température consécutive à la congestion active que, par exemple, a la section du sympathique chez le lapin.

En dehors des changements histologiques qui caractérisent l'inflammation on a souvent constaté une réaction de la part des appareils qui prennent part à la formation du sang, consistant, en dehors de la leucocytose, dans la tuméfaction de la rate et du tissu de la moëlle des os qui est un organe hématopoïetique.

Le cadre de ce travail ne nous permet pas d'entrer dans des détails sur les lésions qui distinguent les maladies inflammatoires des différents tissus. Nous pouvons dire cependant qu'elles se caractérisent par la présence de leucocytes pourvus d'un grand nombre d'oxydases et la prolifération des cellules mobiles des tissus. C'est ainsi, par exemple, que dans les pneumonies les alvéoles sont invadées par des leucocytes conte-

nant comme on le sait des oxydases. Sur le trajet des fibrilles et dans celles-ci on voit également des ferments oxydants.

D'autre part les cellules des alvéoles multipliées et détachées de la paroi offrent également beaucoup des ferments oxydants.

L'intensité de cette réaction oxydasique n'est pas la même chez le vieillard et chez le jeune-homme. Chez ce dernier les oxydasophores sont plus nombreux et plus riches en oxydases. De cette manière nous nous

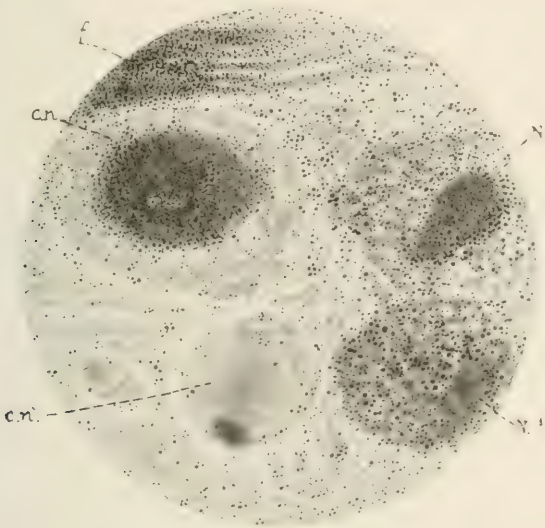


Fig. 16.—Fragment d'un ganglion lombaire d'un enfant mort de la rage. En haut on voit un faisceau nerveux couvert d'oxydases: *c. n.*, cellule nerveuse riche en ferments oxydants qui existent également dans le glomérule de l'axone; *c. n'*, cellule nerveuse profondement altérée, depourvue presque complètement de ferments oxydants; *N. N'*, deux nodules rabiques constitués essentiellement par les cellules satellites proliférées et extrêmement riches en ferments oxydants.

expliquions une des caractéristiques de la pneumonie du vieillard chez lequel la réaction fébrile n'atteint pas l'intensité que chez l'adulte.

On a vu précédement que sans les oxydases il n'y a pas de croissance, de régénérescence ou de morphogenèse. Sans l'intervention des ferments oxydants il n'y a pas non plus de phénomènes inflammatoires, il n'y a pas non plus de cicatrisation des plaies. Il existe aussi, en général, un rapport intime entre l'intensité des réactions cellulaires contenant des oxydases et l'intensité de l'inflammation.

On sait combien les lésions de la rage ont donné lieu à des discussions intéressantes aun point de vue de leur spécificité et de leur valeur

comme diagnostic. Je ne ferai que rappeler à ce propos les publications de M. le professeur Babès et de Van Gehuchten. Sans entrer dans la valeur diagnostique de ces lésion on peut dire actuellement qu'elles n'ont qu'une valeur relative à ce point de vue.

Lorsqu'on examine les ganglions spinaux et le ganglion jugulaire d'un sujet mort de rage on est surpris de voir qu'autour du neurone et entre les fibres nerveuses (fig. 16) il y a un nombre considérable de cellules remplies de granules d'oxydases. Des pareilles cellules existent aussi dans

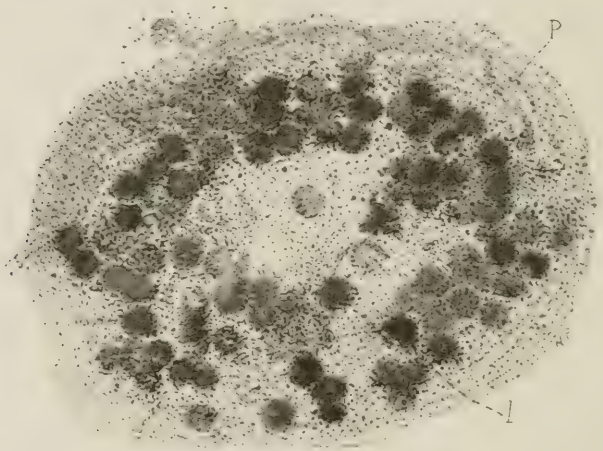


Fig. 17.—Coupe transversale d'un petit vaisseau du ganglion sympathique cervical supérieur. Dans la lumière du vaisseau on voit un grand nombre de leucocytes bourrés de granulations d'oxydases. En outre il y a apparemment des ferments oxydants libres qui sortent des leucocytes sous formes de traînées *(f)*. Dans la paroi du vaisseau, on voit des séries de granulations disposées d'une façon concentrique.

l'intérieur de petits vaisseaux et des capillaires; de sorte que sur le coupe tranversale d'une petite veinule, par exemple, la lumière est oblitérée par les oxydasophores, dont la plupart sont des leucocytes polynucléaires (figure 17), lesquels existent également dans le parenchyme des ganglions. En dehors de ceux-ci on voit encore dans le parenchyme des centres oxydasiques constitués par un conglomérat d'oxydasophores. Lorsque ces derniers sont isolés on voit à leur périphérie des traînées de granulations oxydantes qui donnent à la cellule l'aspect d'une étoile. Lorsque ces oxydasophores se groupent autour des cellules nerveuses, ils correspondent à ce que M. Babès a designé de nom de nodule rabique (fig. 18) (n, n', n'', n''').

Sur le trajet des fibres nerveuses pourvues de myéline il y a par ci par là quelques granulations d'oxydases. La plupart des cellules nerveuses sont richement pourvues de ferments oxydants; les cellules qui n'en contienent sont rares.

Dans les affections inflammatoires et fébriles on constate deux phénomènes, à savoir: l'hyperleucocytose dans le sang et, à l'intérieur des vaisseaux et des capillaires des tissus malades, un nombre considérable

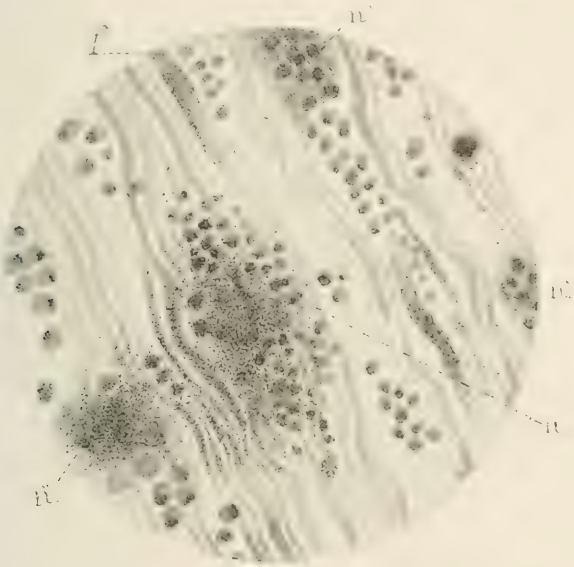


Fig. 18.—Coupe longitudinale d'un fragment de ganglion spinal. Infiltrations en nappes de certaines régions par des ferments oxydants qui font surtout leur apparition là où il y a des cellules nerveuses. Ces ferments font aussi leur apparition à la surface des fibres nerveuses, *f*.

d'oxydasophores qui oblitèrent plus ou moins leur lumière. Ces oxydasophores siègent souvent à la bifurcation d'un petit vaisseau et on voit l'émigration dans le tissu malade d'une foule de cellules parmi lesquelles les cellules plasmatiques, qui jouent un rôle important et qui contiennent aussi des ferments oxydants. D'autre part, même à l'intérieur des vaisseaux, entre les oxydasophores, on voit beaucoup des granulations libres d'oxydases.

Parfois j'ai eu l'impression que, lorsqu'il s'agit d'oxydasophores volumineux arrêtés dans les capillaires, les ferments oxydants qui ont quitté la cellule, en traversant la paroi du vaisseau, se répandent dans les tissus

voisins. Ceci détermine un aspect très caractéristique des oxydasophores augmentés de volume, à la périphérie desquels se détachent des traînées rayonnantes des granulations.

Dans la rage les cellules plasmatiques siègent dans le parenchyme des ganglions sensitifs et sympathiques et possèdent dans leur cytoplasma des ferments oxydants.

Les oxydasophores nous apparaissent comme les glandes qui secrètent des ferments oxydants que les expulsent dans les tissus voisins, au moment où il se produit une diminution de la tension superficielle de la cellule.

Comme il est connu la leucocytose polynucléaire est beaucoup la plus importante, elle peut exister, très peu accentuée, il est vrai, comme réaction physiologique pendant la grossesse, par exemple, ou pendant la période digestive. Toute irritation, même aseptique de la peau, des muqueuses, peut amener une certaine leucocytose polynucléaire, d'ailleurs faible et passagère, comme celle produite par le massage, vésicatoire, faradisation d'un nerf (J. Lépine).

Schulze a observé que l'incision aseptique du péritoine chez le chien peut amener une leucocytose très accusée, qui entraîne une stase périphérique avec la vasodilatation, et aussi, localement, une hyperleucocytose.

Mais la leucocytose polynucléaire constitue le plus souvent une réaction pathologique qu'on rencontre: I^e^ dans la plupart des maladies infectieuses, en particulier dans les suppurations aiguës, les septicémies, la pneumonie, etc.; IIe dans certaines intoxications aiguës; IIIe dans certaines maladies chroniques. Ce qui nous intéresse de plus près c'est la relation qui existe entre la leucocytose et les maladies qui ont une évolution cyclique (pneumonie, etc.); la leucocytose apparaît avec l'invasion de la maladie et persiste jusqu'à la défervescence. Elle tombe avec la fièvre dans les cas de résolution rapide et normale; dans ceux à résolution lente et difficile la chute de la leucocytose se fait irrégulièrement, comme chute de la température. Dans la fièvre récurrente, maladie également cyclique, le nombre des leucocytes augmente chez la plupart des maladies pendant l'accès.

Dans les maladies qui n'ont pas une marche définie, la leucocytose, lorsqu'elle existe, est d'une manière générale en rapport seulement avec la courbe de la température. Dans les suppurations aiguës la leucocytose

tombe, le plus souvent, avec la fièvre. Dans la fièvre typhoïde, où il n'y a pas de leucocytose pendant la période d'état, la proportion des polynucléaires est augmentée; à la défervescence elle s'abaisse presque constamment. Lorsqu'il arrive une complication: escarres, abscès, furoncles, il apparaît une leucocytose polynucléaire.

Ces exemples suffisent pour montrer qu'il y a une relation entre l'hyperleucocytose polynucléaire et la fièvre et que l'augmentation des polynucléaires en entraînant un augmentation du nombre des ferments oxydants accélère la vitesse des oxydations et des échanges nutritifs en général; il est conséquence de l'augmentation de la température.

Sans doute l'existence des maladies fébriles sans leucocytose indique qu'il y a d'autres éléments cellulaires qui interviennent dans la production de la fièvre, mais la relation intime qui existe entre l'hyperleucocytose et l'élévation de la température est demontrée par le parallelisme de la courbe de la leucocytose et de la température.

Même plus, nous pensons que la fièvre qui apparaît au cours des maladies nerveuses (hémorragies cérébrales) affectent des rapports avec les ferments oxydants, dont l'activité augmente d'une manière ou d'une autre.

V

Involution et mort des ferments oxydants.

On a vu précédemment que les ferments oxydants subissent un processus de sénescence qui consiste dans la diminution de l'énergie avec laquelle ils réalisent la synthèse du bleu d'indophénol et que d'autre part, à la place des granulations d'oxydases, il en apparaît d'autres plus grossières suite de la précipitation des premières. Ce processus de diminution de la capacité fonctionnelle des ferments aboutit à l'anéantissement de l'activité fonctionnelle d'une région donnée de la cellule, qui survient d'un façon fatale chez les individus à mesure que l'on avance en âge. Pour s'en convaincre on n'a qu'à considérer des coupes de moëlle, de bulbe, de cerveau, etc., pour voir que les ferments oxydants qui chez le nouveau-né et chez l'enfant remplissaient complètement le corps du neurone deviennent de moins en moins nombreux et que leur place est occupé en général par une substance grasse qui porte le nom de pigment jaune.

Dans la substance noire, *locus cœruleus* et certaines cellules des ganglions spinaux les ferments oxydants sont remplacés par la mélanine. Aussi il y a un rapport inverse entre la quantité des ferments oxydants et la quantité de pigment. Chez le vieillard beaucoup de cellules radiculaires, de Betz, etc., sont occupées en grande partie par le pigment jaune. Cette constatation nous explique la diminution de l'énergie nerveuse chez les sujets âgés, de même que la diminution de la température.

La compression des cellules nerveuses par des processus inflammatoires ou par les tumeurs, l'intoxication du système nerveux, comme c'est le cas pour la pellagre, les poisons d'origine endogène qui réalisent les lésions de la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie musculaire progressive par dégénérescence des cellules radiculaires et les diverses maladies familiales (idiotie amaurotique, l'hérédo-ataxie cérébeleuse) se caractérisent également par une diminution progressive du nombre des ferments oxydants. La supression brusque de la circulation artérielle, comme c'est le cas dans la greffe des ganglions nerveux ou la culture, et l'autolyse *in vitro* nous offrent des exemples très caractéristiques de la mort des ferments oxydants dans les cellules qui siègent dans la profondeur des tissus greffés ou cultivé et où la pénétration des substances nutritives est arrêtée. Il se passe dans ces cellules un véritable processus d'autolyse produit par la mort des ferments oxydants. Par contre, les cellules situées à la surface du ganglion greffé offrent une quantité plus ou moins grande de ferments oxydants; et grâce à leur présence, la cellule nerveuse non seulement peut vivre, mais montrer des signes d'activité morphogène se traduisant par une formation des plexus péricellulaires et périaxonaux etudiés par nous mêmes et par MM. Nageotte, Cajal.

La disparition des ferments oxydants dans les cellules en autolyse a pour conséquence l'accumulation des matières grasses dans les cellules satellites qui sont surchargées de graisse, car les ferments ne sont plus là pour détruire les matières grasses et les lipoïdes non saturés. Un phénomène identique se passe dans le cas de culture *in vitro*, suivant la méthode de Burrows et de Carrel. Ici on voit également des cellules dont les ferments oxydants sont conservés, pour un certain nombre de cellules de la surface cultivée et d'autres cellules qui offrent toutes les dégrés de diminution des ferments oxidants jusqu'à leur disparition complète. Dans ce dernier cas il apparaît une surcharge graisseuse des cellules satellites (fig. 19).

La cellule géante qu'on rencontre dans les granulations milliaires de la tuberculose constitue un exemple très démonstratif du contraste qui existe entre la région centrale nécrosée de la cellule privée des ferments oxydants et la périphérie vivace où l'on constate des vrais ferments.

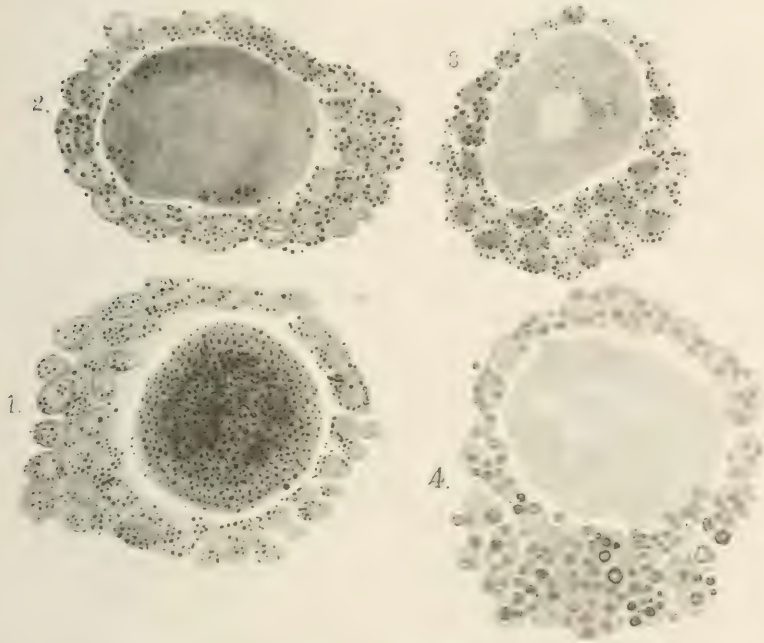


Fig. 19.—Culture d'un fragment de ganglion spinal de chat, pendant 45 heures. On y voit les différents degrés d'oxydation des ferments oxydants. 1. Cellule nerveuse à cytoplasma riche en ferments oxydants dont les cellules satellites en procèdent aussi. Dans la cellule 2, les ferments oxydants ont disparu à peu près, il n'en reste que quelques groupes sur une partie de la périphérie de la cellule.—Cellule 3. Il y a bien des granulations dans le cytoplasma, mais elles ont perdu la faculté de réaliser la synthèse du bleu d'indonaphtol. Les cellules satellites qui l'entourent posèdent bien de ferments oxydants.—Cellule 4. La cellule est complètement dépourvue de ferments oxydants, le cytoplasma offre un processus de cytolyse qui se traduit par l'apparition de fentes. Les cellules satellites sont en surcharge graisseuse.

L'évolution des ferments oxydants dans les ovules de la femme nous montre avec l'âge une diminution progressive de ces ferments, de sorte que les ovules pendant la puberté contiennent moins d'oxydases que chez l'enfant et le nouveau-né. On dirait que la diminution progressive des ferments oxydants est arrêtée par la fécondation qui determine, comme phénomène principal, l'accélération des oxydations et de cette façon l'ovule échappe à un mort certaine.

Cette constatation est conforme aux recherches de J. Loeb qui depuis longtemps a montré que l'œuf d'oursin fecondé ne peut se développer qu'en présence de l'oxygène libre; suprimons completement l'oxygène, le développement s'arrête, mais il recommence aussitôt que cette substance est venue. De cela et d'autres expériences analogues Loeb a conclu que le spermatozoïde provoque le développement en accélérant les oxydations dans l'œuf. Cette conclusion s'est trouve conforme par les expériences de O. Warburg et celles de Jacques Loeb et Wasteney qui ont permis de voir que, grâce à la fécondation, la vitesse des oxydations dans l'œuf devient 4 ou 6 fois plus grande qu'auparavant.

C'est en réactivant l'ovule, c'est-à-dire en réveillant l'activité des ferments oxydants et en augmentant leur nombre que la fécondation donne naissance à une nouvelle source d'énergie. Les autres éléments de l'organisme, c'est-à-dire les cellules nerveuses, les muscles et les glandes ne recevant pas une pareille stimulation nécessaire à la formation des ferments, sont vouées fatalement à la mort. Nous n'avons pour nous convaincre, qu'à suivre l'évolution des cellules ganglionnaires et radiculaires pendant la vie uterine et après la naissance. En effet nous voyons que les cellules des ganglions spinaux, chez l'embrion de 4 ½ mois, sont remplies d'oxydases comme celles du fœtus à terme. Elles offrent seulement chez ce dernier un volume plus considérable et par conséquent la cellule du nouveau-né ne paraît pas contenir un nombre plus grand de ferments oxydants que celle du fœtus. Mais à partir d'une certaine époque pendant que l'individu est encore jeune, les ferments oxydants disparaissent par endroits et à leur place il apparaît des granulations de substance grasse, c'est-à-dire le soi-disant pigment jaune. A mesure qu'elles avancent en âge et qu'on s'approche de la vieillesse le nombre des granulations de pigment augmente et celui des oxydases diminue; autrement dit, ces matières grasses ne sont plus brulées s'accumulant dans le protoplasma des cellules et la capacité respiratoire de ces dernières diminue de plus en plus dans la vieillesse.

La diminution progressive des ferments oxydants et l'apparition des matières grasses comme signe caractéristique de la vieillesse se rencontre dans tous les organes. Et lorsqu'on pratique des coupes des différents viscères, organes ou régions du système nerveux, on voit une quantité considérable de substance dite lipochrome et la disparition correspondante des granules et des ferments oxydants. On est même frappé de ren-

contrer une véritable surcharge de lipoïdes dans les cellules de l'hypophyse, de la thyroïde, du rein, etc., chez les personnes âgés, de sorte qu'on se demande comment ces organes peuvent encore respirer. Et ce n'est pas seulement les ferments oxydants qui diminuent, mais aussi les péroxydases subissent le même sort. La diminution progressive des peroxydases paraît être également un autre phénomène caractéristique de la vieillesse.

QUELQUES CONSTATATIONS FAITES SUR LA STRUCTURE FINE DE LA CELLULE NERVEUSE À L'OCCASION DE LA RECHERCHE DU PARASITE DE LA RAGE

PAR

V. BABES

BUCARESI

La structure fine des centres nerveaux a été mise en évidence d'une manière admirable par les méthodes de Golgi et de Ramón y Cajal, permettant d'approfondir les connexions des neurones et le trajet des neurofibrilles, en même temps que leur rapport avec la névroglie. La méthode de Nissl avait également contribué à connaitre certaines modifications des cellules nerveuses.

Dans ces méthodes on a à faire des fines précipités qui en découvrant des structures importantes ont cependant couvert et caché certaines structures fines également importantes.

Dans mes recherches sur les parasites de la rage, je me suis servi des méthodes de Ramón y Cajal et de Nissl et d'autres méthodes destinées à colorer les microbes et à décéler la structure fine des cellules nerveuses de sorte qu'il m'était possible d'établir certains détails essentiels et d'autres dus en partie à la méthode employée.

Ainsi en découvrant en 1890 le réseau protoplasmatique des cellules nerveuses mis en évidence par le bleu de methylène sur les pièces durcies dans l'alcool (Congrès international de Berlin, 1890), j'avais démontré que l'altération des cellules nerveuse est ordinairement accompagnée d'une modification de ce réseau. En 1892, j'ai figuré ce réseau dans mon étude sur les lésions histologiques de la rage. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, avril.)

Dans cette communication j'ai montré que dans la rage ce réseau se comporte d'une manière différente: tantôt les parties chromatiques se

groupent autour du noyau, tantôt elles s'accumulent à la périphérie du corps cellulaire, le centre de celui-ci étant occupée par une substance pâle homogène, qui comprime le noyau et le pousse également vers la périphérie. Il n'est pas douteux que cette description se rapporte aux corpuscules de Nissl. Dans ces mêmes figures on voit encore qu'il s'agit d'un réseau granuleux (pl. VIII, fig. 1) ou bien des masses stalactitiformes (fig. 2).

Dans la figure 3 on voit cependant que la partie colorée de la périphérie cellulaire est formée de filament partiellement paralelles à la surface et en rapport avec les neurofibrilles des prolongements protoplasmiques. Il faut se demander si ces fibrilles ne représentent pas des neurofibrilles hypertrophiques. Dans la figure 1, on observe encore près du noyau un corpuscule hyalin avec tous les caractères des corpuscules de Negri. Dans notre atlas de l'histologie du système nerveux, 1896 (fasc. VII, pl. IV, fig. 5) on observe également une cellule nerveuse renfermant le réseau du Nissl et un corpuscule hyalin avec un centre foncé entourés d'une zone claire.

Comme Negri a décrit ses corpuscules en 1903 il n'est pas douteux que j'avais déjà signalé et déssiné ces mêmes corpuscules dix ans avant Negri, et je propose en conséquence de le nommer corpuscules rabiques.

Ces dessins répresentent encore d'autres particularités du noyau des cellules nerveuses. On les retrouve surtout dans les cellules nerveuses des jeune personnes sous forme de karyokinèses. Dans la figure 1 l'aspect est celui d'un aster dégénératif; dans la figure 4, d'un aster. Comme on n'a pas décrit chez l'homme adulte des karyokinèses dans les cellules nerveuses, il semble que c'est l'irritation rabique qui détermine parfois cet état de la cellule de même qu'une division cellulaire. C'est au moins le cas dans certains nodules rabiques ou l'on trouve assez souvent deux petites cellules nerveuses rapprochées à la place d'une seule (fig. 6).

Cependant dans ces publications, les lésions graves cellulaires qu'on trouve dans certains cas de rage prolongée, surtout dans la moelle lombaire, n'on pas été reproduites. Dans ces cas on rencontre des cellules en décomposition avec un aspect particulière. Dans ce cas on peut se convaincre que les granulations de Nissl se déposent dans des cellules préformées et notamment dans les cellules plates, qui tapissent la grande cellule nerveuse, où elles constituent une espèce d'épithélium ou d'endothélium probablement de nature neuroépithéliale. Ces cellules d'ordinaire

n'enveloppent pas toute la cellule: elles laissent libres certains parties, mais elles suivent le trajet des prologements protoplasmatiques sous forme d'éléments fusiformes.

Dans ma publication relative à l'influence des infections sur les cellules nerveuses (*Berliner Kl. Wochenschr.*, 1898, 1) des images semblables ont été figurées; elles existent également dans mon traité de la rage. Si d'autres auteurs n'ont pas observé ces cellules et cette localisation des granulations, c'est que ces granulations couvrent facilement ces éléments et ses noyaux. Mais c'est surtout dans la rage où la tumefaction de la cellule produit une dissociation de ces petites cellules qu'on peut se convaincre aisement qu'il s'agit d'une couche mince cellulaire dont les éléments polyédriques laissent des espaces entre eux étant liés par des courts prolongements [1].

Avec la dégénérescence progressive des cellules ces éléments tégumentaires peut-être de nature neuroépithéliale, se détachent et tombent dans l'espace péricellulaire (voir la figure 10 de ma communication dans la *Berliner Kl. Wochenschr.*, 1898).

Dans la même publication, comme dans mon traité, on voit encore les conséquences de cette désagrégation de ces cellules sous forme de crevasses ou sous forme d'arcades, probablement identiques aux figures de Holmgren, mais dont la signification a échappé à cet auteur. Par la même méthode j'ai mis parfois en évidence non seulement ces figures, mais aussi une d'étoile située à la place du noyau, mais que ne doit pas être confondue avec une figure de division indirecte (*Traité*, p. 190, fig. 8); il s'agit de 12-14 batonnets avec le centre plus pâle aux extrémités effilées formant une étoile au milieu de la cellule et resemblant plutôt à un protozoaire (tripanosome en division).

Je passe tout silence quantité de lésions rabiques plus au moins banales pour arriver aux différents corpuscules reputés comme parasites de la rage. D'abord je dois mentioner des granulations d'une extrême finesse, rondes en double point ou en batonnets fins qu'on trouve dans les cellules nerveuses ou dans leur voisinage et qui se colorent par les colorants basiques aux mordants.

Elles sont en partie métachoromatique et se trouvent dans certains cellules de volume assez grand sous forme de petits paquets (Traité, pl. II,

[1] J'ai constaté la nature cellulaire de ces éléments plus nettement dans la lèpre nerveuse (voyez les figures dans la même publication).

figure 5), d'autres sort colorables par la méthode de Ramón y Cajal. Ces derniers se trouvent dans le protoplasme des grandes cellules motrices dégénérées de la moelle. Leur dégénérescence consiste surtout dans le gonflement énorme des neurofibrilles dont Ramón y Cajal a décrit l'hypertrophie dans la rage, finissant par occuper toute la cellule. A un certain dégré de gonflement ces fibres ne se colorent plus en noir, mais prennent une couleur complémentaire par de Giemsa: p. ex. en bleu vert.

Entre ces fibres existe un espace mince où se trouvent les granulations rondes ordinairement isolées, d'une extrême petitesse et entourées chacune d'une zone pâle. D'autres, comme I. Koch, Czaplevski, etc., ont confirmé la constance de ces formations.

En même temps les cellules modifiées montrent une dégénérescence particulière de leur noyau figurée dans mon traité, pl. II, fig. 17 et p. 190, figures 3 et 4. Le noyau s'entoure de vacuoles confluentes; il devient pâle, le nucléole augmente beacoup de volume avant de disparaître. Le noyau perd sa forme précise, il est parsémé de granulations distancées basophiles.

En ce qui concerne les corpuscules rabiques je puis encore ajouter à mes différentes publications sur ces corpuscules quelques détails, sans qu'il m'ait été possible de bien établir leur nature. Comme j'ai trouvé ces corpuscules avec très peu d'exception dans tous les cas de rage, il faut penser que selon toute probabilité nous avons à faire aux parasites de la rage. Dans aucune autre maladie je ne suis pas parvenu à retrouver ces mêmes corpuscules. C'est seulement dans la maladie des jeunes chiens qu'on trouve souvent également de grands corpuscules d'aspect identiques mais qui se distinguent des corpuscules rabiques par ce qu'ils déterminent des crevasses courbes, sémilunaires, particulières de la cellule autour des corpuscules. On trouve encore des corpuscules ressemblant aux corpuscules rabiques dans la peste porcine et dans la rougéole, particulièrement dans les cellules vibratiles des bronches et dans certaines grandes cellules des alvéoles.

Les corpuscules rabiques sans présenter un cycle de développement comme le prétende Negri, montrent toutefois différentes formes.

Je les ai divisés en: 1) corpuscules petits, ronds, *a)* pâles, *b)* foncés; 2) corpuscules petits ovulaires, 3) grandes corpuscules ronds, 4) grands corpuscules ovalaires, 5) corpuscules réniformes, 6) corpuscules ovalaires avec filament polaire, 7) petits cellules fusiformes intra et extracellulaires

avec corpuscule à la place du noyau, 8) petites cellules ressemblant aux lymphocites en transformation, ressemblant aux corpuscules rabiques ici appartiennent probablement les corpuscules de Lenz, 9) corpuscules accouplés, un corpuscule ovalaire pâle accompagnés d'un petit corpuscule rond foncé.

Parmi ces formations les petits ronds foncés et les ovalaires sont les plus fréquents.

Ils se trouvent non seulement dans les cellules, mais on peut encore les suivre loin de celle-ci le long de son principal prolongement protoplasmatique. Les grandes corpuscules se distinguent d'abord par leur coloration foncé rouge-brun, obtenue par le procédé de Bohne modifié. Après des semaines, ces corpuscules deviennent rouge claire comme les autres. Les grandes corps, renferment au lieu d'une seule granulation un anneau central avec des petits grains bleu, ou une vacuole centrale et une couronne de petites vacuoles autour.

Les corpuscules réniformes ne présentent pas de telles inclusions et de leur hile se détache un filament court.

Certains corpuscules ovalaires ont à un de leur pôles un grain foncé basophile d'où prolonge un filament assez long, fixé à la cellule, tandis que le corpuscule se détache de celle-ci. En général, les corpuscules plus grands ont la tendance de faire hernie et d'arriver à la surface de la cellule.

Les corpuscules formant le noyau d'une petite cellule fusiforme mince siégeant à la surface de la cellule nerveuse ne sont pas les corpuscules de Lenz, que cet auteur a trouvé exclusivement dans la rage de passage chez le lapin, tandis que mes corpuscules se trouvent dans la rage des rûes, et je ne les ai pas trouvés dans la rage de passage du lapin. Ces sont donc des cellules très minces, fusiformes, avec protoplasma métachromatique granulé. Dans la rage de passage j'ai trouvé assez rarement d'ailleurs des corpuscules dans des petites cellules rondes ou ovalaires.

De plus mes corpuscules quittent les cellules nerveuses auxquelles ils sont attacheés; ils ont partie des cellules tégumentaires autour des premières. Ces cellules sont en rapport par des filament avec d'autres également longues et fines, fusiformes mais détachées de la cellule, qui ont également leur noyau en corpuscule rabique. Les cellules nerveuses d'un volume moyen ne sont pas tapissés par une couche de cellules plates, mais seulement par quelques'un de ces cellules fusiformes qui en se

gonflant deviennent plus apparentes dans la rage et dont souvent une partie a le noyau transformé en corpuscule rabique. Souvent on trouve dans les nodules rabiques un réseau formé de plusieurs, jusqu'à une dizaine de ces éléments et par leur prolongements au sein du nodule se mêlent parmi les cellules embryonnaires qui constituent le nodule. D'autre part ces cellules sont en rapport par leur prolongements avec la cellule nerveuse et avec les parois des petits vaisseaux; on peut parfois même constater que de telles cellules avec des noyaux à caractère des corpuscules rabiques, se présentent comme des endothéliums de certains petits vaisseaux. Il n'est donc pas admissible de considérer ces éléments comme étant des petites cellules nerveuses, comme le prétend Lenz pour ses corpuscules.

Toutes ces formations bizarres et caracteristiques qu'on trouve dans la rage, doivent être en rapport intime et spécifique avec la maladie, et je persiste dans mon opinion qu'il doit s'agir du parasite même, lequel quoique invisible, détermine la formation des grains fine de même que par ses produits toxique les corpuscules, capsules et leurs différentes apparences. Même la transformation de certaines cellules ou de leur noyau en corpuscules rabique, peut être expliqué par l'invasión du parasite dans le noyau de ces cellules. En dehors de cette explication très probable, la recherche du parasite de la rage a fait profiter la neurologie de certains faits concernant l'anatomie fine et la pathologie générale de la celule nerveuse.

INVESTIGACIONES SOBRE LA HISTOLISIS DE LOS CENTROS NERVIOSOS DE ALGUNOS INSECTOS Y SU INFLUENCIA EN LAS METAMORFOSIS

POR

DOMINGO SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ

Catedrático.

Consideraciones preliminares.

También yo quisiera contribuir, en la medida de mis escasas fuerzas, al homenaje que ha de ofrecerse a nuestro insigne maestro con motivo de su jubilación. Deuda de gratitud más grande acaso que todos los demás que contribuyan a tan merecido homenaje tengo contraída con el ilustre sabio.

Mi óbolo, por consiguiente, debería ser el mayor, el más importante de todos; y así quisiera yo que fuera. Mas como en asuntos científicos no basta la voluntad para dar valor y mérito a los trabajos, sino que se requieren dotes de capacidad y conocimientos especiales, fácilmente se comprenderá que, siendo los míos tan precarios, mi ofrenda ha de ser necesariamente modesta.

Conocedor, pues, de mi situación junto a los eminentes sabios colaboradores de esta obra, pequeño pedestal para la gran figura a que se destina, cuyo esplendor ilumina al mundo con sus destellos, quisiera hallar para mi trabajo un asunto digno de la ocasión y del maestro.

Cierto que laborando a su lado no es difícil encontrar cuestiones trascendentales, cuyo estudio envuelva hondos e interesantes problemas de solución más o menos difícil, pero de importancia e interés indiscutible. Él sugiere y plantea cada día número considerable de tales cuestiones e indica casi siempre caminos que facilitan el acceso hasta la entraña misma de los asuntos.

No es de extrañar, por tanto, que, guiado por tan poderoso luminar, haya logrado hallar yo, en el campo de la neurología de invertebrados,

en que durante tanto tiempo he colaborado con él, varios temas de positivo interés. Pero hay entre ellos uno cuya importancia y trascendencia, en el orden biológico, supera a los demás, y por eso lo elijo para ofrecerlo como testimonio de gratitud y consideración al ilustre sabio.

Constituyen este asunto los cambios que experimentan los centros nerviosos de los insectos durante las morfosis o metamorfosis, cuyo estudio puede decirse que está todavía sin hacer.

Y no queremos decir con esto que no haya sido abordado hasta ahora; no. Eminentes biólogos tales como Weismann, Patten, Viallanes, Anglas, Pérez, Pankrath, Hesse, Johansen, Berlese, Henneguy, van Rees, Kovalsky, Mercier, etc., han publicado importantes trabajos relativos a los cambios experimentados por diferentes tejidos, aparatos o sistemas de diversas clases de insectos, consignando datos e informes interesantes sobre los del sistema nervioso en esos animales. Pero las dificultades del asunto y las deficiencias de los métodos técnicos utilizados han contribuído y contribuirán sin duda poderosamente, acaso durante mucho tiempo, a que una gran parte de los numerosos problemas que encierra siga ocultando tenazmente su solución a los ojos de los más expertos investigadores.

Por otra parte, no conociéndose sino de manera harto imperfecta la estructura y conexiones de los centros nerviosos y sus elementos constitutivos, hasta que los nuevos métodos y los trabajos con ellos realizados en los artrópodos, aun siendo escasísimos e incompletos, como son, han venido a demostrar formas, textura y relaciones de aquellos elementos antes enteramente ignoradas, no es de extrañar que hubiese deficiencias y aun errores, bien disculpables por cierto, en la interpretación de los hechos observados.

Mas no vaya a creerse por eso que los nuevos métodos, aun los considerados como específicos para los estudios neurológicos, los de Golgi, Ehrlich, Bielschowsky y Cajal, que tan brillantes resultados suministraron en los animales superiores y en ciertos grupos de invertebrados, ofrezcan tan copiosos frutos cuando se trata de los insectos y aun de los artrópodos en general. Desgraciadamente, y por causas que escapan tenazmente a la perspicacia de los investigadores, esos métodos han fracasado casi siempre en esos animales; y aun cuando en estos últimos tiempos se han logrado, principalmente por Kenyon, Vigier, Cajal, Jonescu, Zawarzin y nosotros, resultados bastante lisonjeros para hacer concebir esperanzas

de más positivos resultados, puede afirmarse que los obtenidos hasta ahora mediante su empleo, sobre todo durante los estados larvares, son bastante precarios.

Aún habría que añadir a los motivos indicados otros varios no menos trascendentales, que contribuyen con ellos a acrecentar las dificultades del asunto de que nos ocupamos.

Uno de los más importantes consiste en la extremada diferencia y variedad que presentan, en cuanto a los fenómenos de la morfosis, los distintos grupos de insectos, circunstancia que limita grandemente, si no es que imposibilita en muchos casos, todo intento de generalización de los fenómenos observados en cada caso particular.

De esa variación depende en gran parte, a mi modo de ver, la diversidad de pareceres y opiniones que, en los numerosos trabajos relativos a los fenómenos que se realizan durante la metamorfosis, tanto de los anfibios como de los artrópodos, especialmente en los insectos metabólicos, se observan cuando sus autores tratan de exponer los cambios sobrevenidos y las causas que en su desarrollo intervienen.

Semejante disparidad de criterios depende en muchos casos de que, por referirse a especies distintas, a veces pertenecientes a grupos muy distantes, los hechos observados presentan modalidades diferentes y son varias también las maneras de desarrollarse.

Mas, a decir verdad, las discusiones suscitadas y mantenidas para sostener las distintas opiniones a que acabamos de aludir han versado, principal y casi exclusivamente, ya sobre la metamorfosis en general, ya sobre las variaciones o cambios sufridos por tejidos, aparatos o sistemas distintos del nervioso. Porque, en lo que a éste se refiere, si exceptuamos los relativos al desarrollo de los ojos compuestos, con los ganglios a ellos anexos, puede decirse que no se han realizado trabajos especiales.

Aun en lo relativo a los ojos compuestos, la inmensa mayoría de las investigaciones realizadas hasta estos últimos años se han referido preferentemente a las zonas epidérmicas y sus dependencias inmediatas, consignándose, cuando más, algunos pormenores respecto de las conexiones de esos elementos con los núcleos ganglionares correspondientes. Y aun puede añadirse que, habiendo sido ejecutados los aludidos trabajos casi siempre con métodos comunes de coloración, dichas conexiones no podían determinarse con bastante precisión para conocer el origen y probable dependencia de unos y otros elementos. Mas respecto de las varia-

ciones, ya de orden morfológico, ya del histológico y genético de esos ganglios, así como de los adscritos a otros sentidos, y a las que experimentan las grandes masas centrales o cerebroides, apenas si se han hecho más que brevísimas indicaciones, al menos que consten en las numerosas publicaciones consultadas por nosotros con este objeto.

Basta echar una rápida ojeada sobre las excelentes monografías de Patten [1] y Phillips [2] sobre el desarrollo de los ojos de los himenópteros; las de Pankrath [3] y Johansen [4] sobre los de los lepidópteros; las de Viallanes [5] y Zavrel [6] sobre los dípteros, etc., para convencerse de que apenas entró en su propósito el conocimiento de esas transformaciones.

Otro tanto sucede en las obras de carácter general, tales como las de Henneguy [7] y Berlese [8] cuando se ocupan de los procesos que tienen lugar durante la metamorfosis en los insectos metabólicos.

Unos y otros se limitan a afirmar que en las masas nerviosas cerebrales de las larvas se hallan contenidas, aproximadas las unas a las otras, como condensadas, las formaciones de los adultos, y que no han menester más que desenvolverse, extenderse, crecer, en una palabra, para adquirir sus nuevas formas y adaptarse a las nuevas disposiciones.

[1] Patten (W.): «Development of the eye of *Vespa*, with observations on the ocelli of some insects.» *(Journ. of Morphology*, Boston, 1863.)

[2] Phillips (E. J.): «The Structure and Development of the compound eye of the Bee.» *(Amer. Nat.*, vol XXXVIII, 1904.)—«Structure and Development of the compound eye of the Honey Bee.» *(Proc. Acad. Nat. Sc. Phyladelphia*, vol. LVII, 1905.)

[3] Pankrath (O): «Das Auge der Raupen und Phryganiden larven.» *(Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. XLIX, 1890.)

[4] Johansen (H.): «Ueber die Entwicklung des Imagoauges von *Vanessa.*» *(Zool. Anz.*, 15 Jahr. 1892.)—«Sur le développement de l'œil composé de *Vanessa.*» *(Congr. internat. de Zool. de Moscou*; II p., 1893.)—«Die Entwicklung des Imagoauges von *Vanessa urticae* L.» *Zool. Jahrb. Morph. Abth.*, Bd. VI, 1893.)

[5] Viallanes (H.): «Recherches sur l'histologie des Insectes et sur les phénomènes histologiques qu'accompagnent le développement postembryonnaire de ces animaux.» (Thèse de la Faculté des Sciences de Paris.) (*Ann. des Scienc. Nat.*, 6e sér., t. XIV, 1882.)—«Le ganglion optique de quelques larves de Diptères *(Musca, Eristalis, Stratiomys).*» *(Ann. de Sc. Nat. Zool.*, 6e sér., t. XIX, art. 4, 1886.)

[6] Zavrel (F.): «Die Augen einiger Dipteren larven und Puppen.» *(Zool. Anz.* Bd. XXXI, 1907.)

[7] Henneguy (F.): *Les Insectes*, Paris, 1904.

[8] Berlese (A.): *Gli Insetti*, Milano, 1909.

Análogas manifestaciones suelen hallarse, aunque menos expresivas, si cabe, en los trabajos relativos al estudio de la histolisis e histogénesis de los diversos tejidos, tales como los de Anglas [1], Berlese [2], Pérez [3], etc. Todos suelen expresarse en el sentido de que en los centros nerviosos de los insectos no hay histolisis. Y en cuanto a la histogénesis, sólo algunos (Anglas, Henneguy y Binet) admiten la existencia de neoformaciones celulares, y aun éstas, al parecer, en número relativamente escaso. Los más admiten que en los ganglios larvares existen ya todas las células que han de formar los de las ninfas e individuos adultos.

Mas todos parecen estar de acuerdo también para afirmar que el estudio de las transformaciones y cambios sufridos por el sistema nervioso de los insectos, especialmente las masas centrales, está todavía sin hacer, a pesar de su extraordinaria importancia.

* * *

Orientados nosotros de conformidad con el sentir de los demás, en lo que a las variaciones de los centros nerviosos se refiere, como inspirados, naturalmente, en sus ideas, hallábamos grandes dificultades al pretender explicar algunos fenómenos observados por nosotros en el desarrollo de los ojos compuestos de ciertos lepidópteros (*Pieris*, *Sericaria*, *Lasiocampa*, etc.), así como algunos de los consignados por ciertos neurólogos, Pankrathy, Johansen, por ejemplo, al ocuparse de otras especies (*Gastropacha*, *Vanessa*, etc.).

Así, desde que en reciente estudio [4] demostramos de manera indudable, a nuestro modo de ver, que los ojos sencillos de las orugas de *Pie-*

[1] Anglas (J.): «Observations sur les métamorphoses internes de la Guêpe et de l'Abeille.» *(Bull. Sc. France-Belg.*, t. 34, 1901.) —«Note préliminaire sur les métamorphoses internes de la Guêpe et de l'Abeille.—La lyocytose.» *(Compt. Rend. Soc. de Biologie*, 27 janvier 1900.)

[2] Berlese (A.): «Osservazioni sui fenomeni che avvengono durante la ninfosi degli insetti metabolici.» *(Riv. Patol. veget.*, vols. 8 (1899), 9 (1900) y 10 (1901).)

[3] Pérez (C.): «Etudes sur la métamorphose des insectes» *(Bull. Sc. France et Belgique*, num. 37, Paris, 1903.—«Les phénomènes histolitiques de la métamorphose des insectes.» *(Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 68, Paris, 1910.)

[4] Sánchez y Sánchez (Domingo): «Sobre el desarrollo de los elementos nerviosos en la retina del *Pieris brassicae* L.» *(Trab. del Lab. de Invest. biológ. de la Univers. de Madrid*, marzo de 1920.)

ris, *Sericaria*, etc., no toman participación alguna en la constitución de los ojos compuestos de las crisálidas, y, por consiguiente, de los de las mariposas, sino que se retraen, se atrofian o se disgregan durante la metamorfosis, nos asaltaron ciertas dudas sobre la exactitud del criterio generalmente admitido, al que hace poco hicimos alusión, según el cual en los centros nerviosos no hay histolisis durante la metamorfosis.

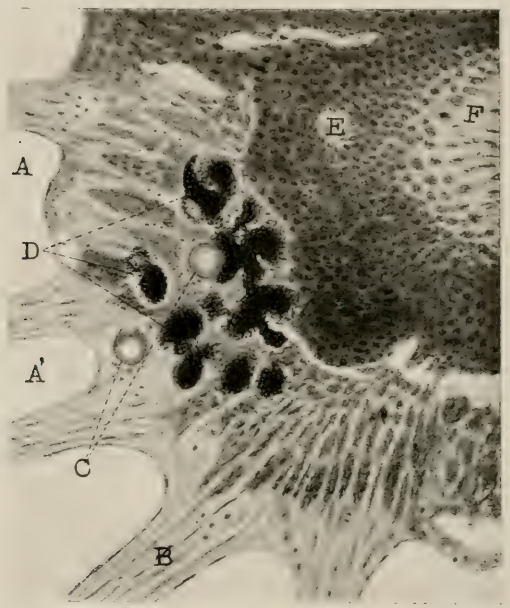


Fig. 1.ª—Porción de un ojo compuesto de crisálida de *Sericaria* de nueve días: *A*, *A'*, vesícula cefálica; *B*, columnillas o manojos de fibras ópticas que atraviesan dicha vesícula; *C*, cristalinos de los ojos de la oruga; *D*, pigmento de las células retinulares de los mismos; *E*, *F*, zona generatriz del epióptico. (Copia hecha con el aparato Edinger.)

Tales dudas, que poco a poco fueron acrecentándose a medida que extendíamos el campo de nuestra investigación, tenían por fundamento algunas consideraciones sugeridas por aquellos y otros hechos de observación.

Si, como lo prueba el estudio de nuestras preparaciones, y parecen demostrar con bastante claridad los trabajos antes mencionados de Pankrat y de Johansen, las células retinulares, genuinamente nerviosas, no se utilizan en los nuevos ojos, ¿qué se hace de ellas?—nos preguntábamos.

En el *Pieris*, *Sericaria* y *Lasiocampa* se conservan todas ellas bastante

tiempo y es fácil observarlas afectando signos de degeneración cada vez más acentuados, en el lado interno y posterior de la retina intermedia, cuando ésta ha alcanzado un grado de desarrollo bastante avanzado.

En las ninfas de *Pieris* se observan todavía con bastante claridad hasta fines de marzo o principios de abril; es decir, hasta el último mes o aun las últimas semanas del desarrollo ninfal; pero acaban por desaparecer.

Otro tanto sucede con las de la *Sericaria mori*. Aunque el período ninfal es mucho más corto (21 días), pueden observarse fácilmente las distintas fases de su evolución regresiva. Hacia los ocho o diez días de haber hilado el capullo, los restos de los antiguos ojos de la oruga están ya situados detrás de la lámina ganglionar, esbozo de las zonas granulosa y plexiforme externas (fig. 1.ª). Vense allí los cuerpos cristalinos (*C*) libres y sueltos, completamente esféricos, todavía intactos, y las células retinulares aún cargadas de granos de pigmento (*D*), si bien están retraídas, y en varias de ellas éste parece menos abundante, hallándose numerosos granos libres esparcidos en los alrededores como si algunas células se hubiesen roto dejando a aquéllos emigrar libremente arrastrados por el torrente circulatorio.

Y en período más avanzado del desarrollo, hacia los días 16 ó 17 de haberse encerrado las orugas en sus capullos, todavía se conservan los restos de los ojos de ésta (fig. 2.ª, *G*, *H*) casi con los mismos caracteres que en la fase anterior; lo que demuestra que el proceso de destrucción de esos elementos es muy lento, conservándose hasta muy cerca del momento de nacer el insecto perfecto, si no es que algunos de ellos perduran algún tiempo aún en este último estado.

Mas como quiera que sea, las células retinulares acaban por desapacer, por atrofia, disociación o fagocitosis. El organismo no las utiliza, como tales unidades celulares, se entiende, ni podría utilizarlas tampoco para ninguna otra misión. Porque no empleándolas, como se ve claramente que no las emplea, para funciones visuales, ¿para qué podría utilizarlas?... Para nada, ciertamente, porque para nada le servirían, como no le sirven tampoco las grandes células envolventes (*Umhüllungskörper*), ni los cristalinos de los mismos ojos, ni las glándulas sericígenas, ni los músculos masticadores, y, por consiguiente, deben desaparecer y desaparecen, en efecto, como esos otros elementos, aunque su substancia vaya a reintegrarse, en parte o en totalidad, a los nuevos territorios orgánicos.

Siendo esto así, es preciso admitir, por demostrada, la disociación de esos elementos nerviosos, y, por tanto, la existencia de un proceso de citolisis neuronal. Mas como esos elementos formaban, en unión de otros que también desaparecen, agrupaciones celulares destinadas a desempeñar una determinada función, constituyendo verdaderos tejidos y órganos, no habría inconveniente, a nuestro modo de ver, en considerar su destrucción normal, fisiológica, como un verdadero fenómeno de histolisis.

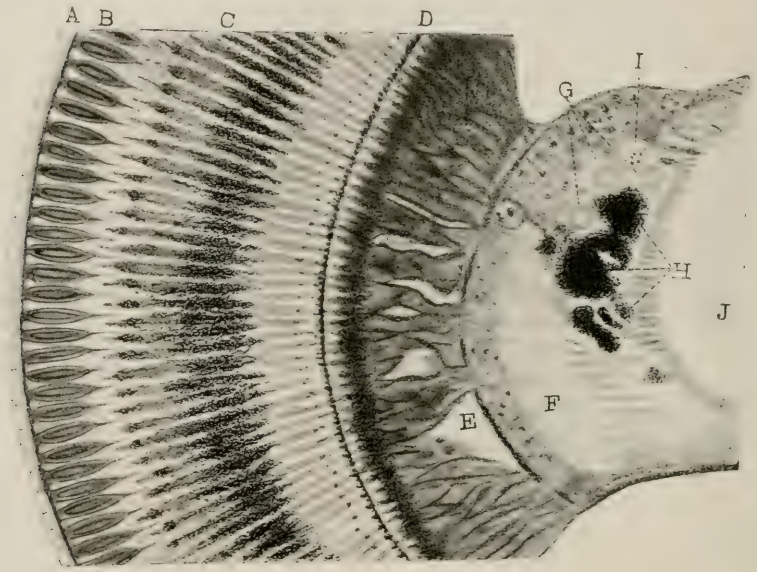


Fig. 2.ª—Porción de un ojo compuesto de crisálida de *Sericaria* de diez y seis días: *A*, zóna de las corneolas; *B*, zona de los cuerpos cristalinos; *C*, zona de los bastoncitos; *D*, membrana limitante; *E*, zona enestrada o de las fibras post-retinianas; *F*, perióptico; *G*, cristalinos de los ojos de la oruga; *H*, pigmento de las células retinulares de los mismos; *I*, epióptico. (Copia hecha con el aparato de Edinger.)

Cierto que el conjunto de la formación retinular no puede ser considerado como un ganglio central; pero al fin y al cabo, como tal agrupación, acaso no pueda negársele la categoría de masa ganglionar.

Mas prescindamos de esta apreciación, ya que para nuestro objeto no tiene más que una importancia relativa; no es más que un dato entre otros muchos, acaso de mayor valor.

Consecutivamente a esas reflexiones, y como consecuencia natural y lógica de ellas, surgieron en nuestra mente otras más trascendentales, a saber:

Puesto que los elementos fotosensibles de los ojos de las orugas desaparecen por inútiles, ¿qué se hará de las neuronas profundas, ganglionares, que recibían los impulsos luminosos transmitidos por aquéllas?... ¿Y de las centrales o cerebrales perceptoras de la sensación luminosa?... ¿Habrá de utilizar el organismo esos corpúsculos caducos y groseros, como pertenecientes a órganos toscos, rudimentarios, de las orugas, para ponerlos al servicio de otros nuevos, de una complicación y delicadeza extremadas?... No, seguramente. Las neuronas centrales pertenecientes a los focos visuales de las orugas—pensamos nosotros—no deben servir para constituir los territorios correspondientes a los nuevos órganos visuales.

Pues, entonces, ¿qué se hace de ellas?... ¿Es que se renuevan por conjugación, o, retrocediendo a estados embrionarios, experimentan fenómenos de segmentación, directa o indirecta, para engendrar nuevas células del organismo que se desarrolla? ¿Sufren, por último, fenómenos de disociación o disgregación, desapareciendo como tales individualidades, abandonando sus despojos al torrente circulatorio, para que vayan luego a incorporarse, bajo forma de materiales plásticos, a otros órganos de los reconstruídos o nuevamente formados, acaso a los análogos a aquellos de donde proceden?

De cualquier manera que fuese, si alguno de esos fenómenos tuviese lugar, habría destrucción de la antigua agrupación celular, y, por tanto, del tejido correspondiente: histolisis, al fin, sea de la naturaleza que fuere.

Por otra parte, siendo tan escaso el número de células retinulares de la oruga, puesto que en los lepidópteros a que ahora principalmente nos referimos oscilaría aproximadamente entre unas 35 a 50 (siete para cada ojo sencillo), no pueden formar por sí solas los nuevos ojos compuestos, en los cuales el número de retínulas se eleva a varios millares, y, consiguientemente, el de células retinulares a un múltiplo considerable (sobre siete veces mayor).

Dedúcese de eso, naturalmente, que si aquéllas entrasen a formar parte de los ojos compuestos del adulto, éstos estarían constituídos por dos clases de células retinulares o dos clases de retínulas, si, como era de presumir, continuasen éstas formadas por sus propios elementos: unas, viejas, apenas dotadas de capacidad visual, y las otras, nuevas, adaptadas a la reciente organización, infinitamente mejor conformadas para percibir la impresión luminosa.

Pero, por un lado, nadie ha comprobado hasta ahora, que sepamos, la existencia de esas dos clases de retínulas o células retinulares, y, por otro lado, ¿no entorpecerían aquéllas, caso de existir, la integridad funcional de los nuevos ojos? Semejante arreglo sería algo así como si de una ropa vieja y basta de niño se quisiera hacer, añadiéndole tela nueva, un traje para un gigante. La obra así resultaría detestable. ¿No habría sido más razonable y correcto despreciar los viejos harapos y hacer el traje todo nuevo, aunque para ello fuese preciso emplear un poco más de tela?

A nuestro entender, la Naturaleza sólo remienda cuando no puede proceder de otra manera; cuando el organismo sufre algún accidente que deteriora o destruye un órgano o parte de él. Entonces junta los fragmentos como puede; remienda la rotura, como si dijéramos, aunque sea con tela diferente, si no puede fabricarla igual, reparando la avería, aunque sea con detrimento de la armonía morfológica y de la perfección del funcionamiento. Mas cuando fabrica de nuevo, como acontece en la formación de los ojos de los insectos, no aprovecha materiales viejos, sino que emplea elementos completamente nuevos.

Y, en efecto, la retina periférica de los lepidópteros, a que venimos refiriéndonos, se hace toda de nuevo, como hemos demostrado en otro trabajo [1] e indicaremos después.

Algo análogo acontece con el perióptico y una gran parte del epióptico, si no es que todo él se genera de nuevo.

¿No parece lógico pensar, en vista de esto, que los centros perceptores y asociativos de las sensaciones, ahora delicadas y complejas, comunicadas por nuevos órganos periféricos, correspondan a éstos en complejidad, delicadeza y perfección?

Nosotros creemos que los centros visuales del cerebro de las orugas, rudimentarios e incapaces de percibir más que una sensación vaga y acaso confusa de claridad y obscuridad, serían del todo insuficientes para servir decorosamente a órganos tan complicados como los nuevos ojos. Por consiguiente, deben desaparecer, para ser reemplazados por otros centros nuevos, dotados de capacidad suficiente, no sólo para discernir la intensidad luminosa, sino también para analizar los diferentes tonos de luz.

Pues si, como parece lógico, han de desaparecer los centros visuales, rudimentarios, de la oruga, para ser reemplazados por los del insecto

[1] Sánchez y Sánchez (Domingo): Op. cit., «Sobre el desarrollo de los elementos nerviosos en la retina del *Pieris brassicae*».

perfecto, semejante cambio exige un doble proceso de histolisis y de histogénesis.

Con los órganos masticadores ocurren fenómenos contrarios, en cierto modo, a los que acabamos de mencionar respecto de los ojos, pero que, para nuestro objeto, conducen a conclusiones semejantes.

En las orugas, como es bien sabido, los órganos masticadores alcanzan extraordinario desarrollo: las masas musculares ocupan los tres cuartos o los cuatro quintos de la masa cefálica total, y en armonía con el de éstas ha de estar, naturalmente, el desarrollo de los centros nerviosos directores de la función correspondiente. Pero aquéllos desaparecen enteramente durante la metamorfosis, y, como en las mariposas la función masticadora falta por completo, los nervios masticadores y sus centros ganglionares correspondientes tienen que ser substituídos por otros apropiados a funciones nuevas, con mecanismo diferente.

¿Cabe pensar que las viejas neuronas masticadoras, y los centros por ellas formados, puedan adaptarse a las nuevas funciones chupadoras? En algunas especies que casi no toman alimentos, o no los toman en absoluto, durante la brevísima duración de su vida, consagrada casi exclusivamente a asegurar la fecundación y la puesta de los huevos, apenas cabe pensar más que en la organización de centros nerviosos rudimentarios adscritos a funciones bucales, puesto que éstas son rudimentarias o faltan por completo.

Fundándonos en esas consideraciones pensamos que los centros masticadores de las orugas deben desaparecer, como desaparecieron los órganos encargados de realizar la masticación, y deben desaparecer por un mecanismo semejante: por histolisis, en una palabra.

Y puestos a generalizar—decíamos—, ¿por qué no continuar por el camino emprendido, al menos mientras ningún obstáculo serio se oponga a nuestra marcha?

Si se renuevan los sistemas locomotor, tegumentario y digestivo y los tejidos muscular, adiposo, glandular, etc., ¿cómo no pensar que se renueven también los centros nerviosos correspondientes? ¿Cómo no sospechar que, puesto que hay histolisis e histogénesis de todos o casi todos los demás tejidos y órganos de las orugas, haya también los mismos procesos en el tejido nervioso para adaptar sus territorios y órganos a los órganos y funciones de la reciente organización? ¿No sería aventurado admitir, mientras no se demostrase claramente, que los órganos o aparatos

nerviosos centrales, rudimentarios, de las larvas, se adaptan a las nuevas necesidades, desempeñando ahora funciones mucho más complejas y delicadas que las antiguas y aun algunas muy diferentes de éstas?...

Las precedentes reflexiones nos conducían a admitir, casi como consecuencia necesaria, la existencia de un amplísimo proceso de histolisis de los elementos nerviosos de los centros, por virtud del cual desaparecieran las antiguas formaciones, insuficientes o inútiles para satisfacer las necesidades del nuevo organismo. Ese proceso iría seguido o acompañado, naturalmente, del de histogénesis correspondiente, cuyo resultado fuese la construcción de los nuevos centros perceptores, directivos y de asociación de las nuevas funciones o las nuevas formas y modalidades de las primitivas funciones.

Mas contra esas conclusiones, tan racionales en nuestro sentir, alzábase como ingente protesta la opinión general de los histólogos, que parecían enteramente de acuerdo para negar en absoluto la existencia de histolisis en los centros nerviosos de los insectos.

Henneguy, al resumir las doctrinas expuestas por los autores sobre la histolisis de los distintos tejidos larvares durante las metamorfosis de los insectos, afirma que los centros nerviosos no están sujetos a aquel proceso [1]. En el mismo sentido se expresa Anglas [2]; y aunque este autor se refería a especies de himenópteros, cuya organización y metamorfosis son muy distintas de las de los lepidópteros, no por eso dejaba de representar su autorizada opinión un obstáculo a nuestra manera de pensar.

Y en cuanto a la histogénesis o, para hablar con más propiedad, en cuanto a citogénesis nerviosa, sólo algunos autores (Anglas, Henneguy, Binet y Berlese) la admitieron, aduciendo algunas observaciones personales; mas en tan limitada escala, que apenas se reduciría a la formación, en virtud de un proceso de carioquinesis, de algunas células nerviosas.

Ante tales manifestaciones de los técnicos de la Histología y Anatomía comparada de la evolución de los centros nerviosos, muchas veces quedamos perplejos dudando de la rectitud de nuestros juicios, y a menudo nos sentimos dispuestos a abandonar de una vez tan intrincado y

[1] Henneguy (F.): *Les Insectes*, París, 1904.

[2] Anglas (M. J.): «Note préliminaire sur les métamorphoses internes de la Guêpe et de l'Abeille.—La lyocitose.» *Compt. Rend. Sc. de Biologie*, 27 janvier 1900. «Observations sur les métamorphoses internes de la Guêpe et de l'Abeille.» *Bull. Sc. Franc. Belg.*, tomo XXXIV, 1901.

peligroso asunto. Mas la imaginación, que no suele doblegarse ante las dificultades, mostrándonos de continuo el proceso de destrucción de los ojos de las orugas y, como lógica consecuencia, la desaparición de los centros visuales correspondientes, nos incitaba constantemente a intentar abordar, como y por donde posible fuese, la ardua empresa de averiguar si efectivamente había o no histolisis en los centros nerviosos de los insectos, especialmente de los lepidópteros, durante la metamorfosis.

Cierto que algunos autores (van Rees, Berlese, Bouvier, Henneguy, Anglas, etc.), al hacer la clasificación de los tejidos de las larvas de los insectos con relación a su modo de comportarse durante la metamorfosis, colocan el sistema nervioso entre los que sólo sufren una *reconstrucción*. Mas en ninguno de los trabajos por nosotros consultados se describe ese proceso, ni se indica siquiera en qué consiste. Esa misma indeterminación nos permitía sospechar que semejante proceso acaso no se limitase a la simple aposición o yuxtaposición de elementos nerviosos para completar los centros del adulto, sino que quizá exigiese la destrucción de algunos territorios ganglionares de las formas larvares por innecesarios o inútiles y la creación consiguiente de otros adscritos a las nuevas funciones.

Es decir, que por caminos al parecer diferentes llegábamos a conclusiones análogas. Antes, a la necesidad de un proceso de histolisis e histogénesis de los centros nerviosos; ahora, a la posibilidad de que tales procesos tomen parte más o menos importante en el de reconstrucción de dichos centros, admitido por los autores, al pasar de las orugas a los insectos perfectos.

Mas la concepción teórica, por racional que apareciese a nuestra vista, no podía considerarse como argumento suficiente en favor de una hipótesis enteramente opuesta a las ideas generalmente admitidas sobre esta cuestión. Era preciso, para que adquiriese cuerpo y no se desvaneciese ante reflexiones análogas a las que la engendraron, hallar algún hecho de observación, a ser posible de fuerza innegable, que le sirviese de fundamento.

Orientados en este sentido, emprendimos la revisión de las preparaciones que nos habían servido para confeccionar nuestros recientes trabajos sobre la evolución de los elementos nerviosos en los centros ópticos y las que han de servirnos para continuarlos. Y no tardamos en hallar fenómenos que creímos podían y debían interpretarse como confirmatorios de aquella hipótesis.

No se nos ocultaba que, yendo como íbamos nosotros, irremediablemente influídos por una idea preconcebida, corríamos grave riesgo de dejarnos arrastrar y seducir por cualquier disposición de aspecto dudoso que se desviase algo, aunque fuese poco, de las estimadas como normales y considerarla como fenómeno de histolisis.

Mas prevenidos contra esta eventualidad, desconfiando de incurrir en error en cuestión de tanta trascendencia y temerosos de caer en el ridículo a que se prestaría el empeño de ir contra la opinión de tantos y tan prestigiosos autores, hubimos de sostener durante algún tiempo titánica lucha entre dos tendencias opuestas. Una de ellas, la más sencilla y expedita, consistía en abandonar de una vez para siempre tan difícil y peligrosa tarea. La otra, más áspera y comprometedora, en acometer la empresa, como aconseja nuestro sabio maestro en su excelente discurso, obra justamente considerada como clásica, *Reglas y consejos para la investigación biológica,* sin cobardía ni tibieza, procediendo con imparcialidad en la observación y serenidad en la contemplación de los hechos, exponiendo sinceramente los observados, y arrostrar resignado, con ánimo tranquilo, el juicio que nuestra modesta labor merezca, satisfecho de haber procedido honrada y desinteresadamente.

Y por lo que a la histogénesis de los centros nerviosos se refiere, la cuestión es mucho más accesible y ofrece menos escollos y dificultades.

Está demostrado por los autores que de este asunto se han ocupado, que durante la metamorfosis hay formación de órganos y aparatos de los que en los estados larvares no existen más que levísimos rudimentos o ni aun rudimentos siquiera. Mas como entre sus elementos integrantes hay nervios, es de suponer que las fibras que los constituyen no procedan de antiguas neuronas periféricas, ni vayan a establecer conexiones con otras centrales pertenecientes a órganos larvares distintos. Por donde nos sentimos inducidos a creer, como ya antes hemos insinuado, que a órganos nuevos corresponden nervios nuevos también, cuyas fibras deben proceder de neuronas igualmente nuevas, y sus conexiones centrales deberán realizarse con elementos propios, adaptados a los nuevos órganos y funciones.

Es verdad que, como han observado desde antiguo los investigadores, hay en los ganglios cerebrales de las larvas contingente de células embrionarias que han de dar origen a los órganos que se forman durante las metamorfosis; pero no lo es menos que ellas, por sí solas, son insuficientes para constituirlos. En realidad, aquellos contingentes vienen a ser como semi-

lleros, especies de criaderos, donde se originarán los corpúsculos que han de formar, en totalidad o en parte, las nuevas estructuras nerviosas.

Mas como esas formaciones han de tener lugar en territorios a veces bastante lejanos de aquellos focos embrionarios, sus elementos tendrán que transformarse o emigrar hasta ocupar su posición definitiva. Habrá, en una palabra, formación de tejidos, verdadera histogénesis.

Por otra parte, en las preparaciones que poseemos de ninfas y larvas en período de ninfosis se observan abundantes fenómenos de carioquinesis en los elementos residentes en los ganglios cerebroides. Además, en nuestros recientes trabajos relativos a la evolución de los elementos nerviosos en los órganos visuales del *Pieris*, hemos visto cómo las células jóvenes iban desenvolviéndose y emitiendo sus expansiones para constituir las nuevas formaciones ganglionares (perióptico, epióptico, lóbulo óptico, etcétera). En una palabra, formando el tejido nervioso y disponiéndose en grupos correspondientes a los órganos del nuevo ser.

El conjunto de los procesos que tienen lugar durante las metamorfosis de ciertos lepidópteros *(Sericaria, Pieris, Lasiocampa)* e himenópteros *(Apis)*, por virtud de los cuales los centros nerviosos de las larvas son substituídos por los de los insectos perfectos, habría de constituir el asunto de este trabajo. Mas como, por una parte, su extensión resultaría mucho mayor de lo que las circunstancias permiten, y por otra, nos faltan todavía numerosos e importantes datos para poder abordar con alguna seguridad no pocas de las cuestiones que entraña tan ardua y difícil empresa, habíamos decidido limitarnos a bosquejar en su conjunto los rasgos generales de los procesos histolítico e histogenético de las masas ganglionares cefálicas. Pero aun reducida a límites tan estrechos, la labor resultaría demasiado extensa, por cuya razón nos concretaremos solamente a bosquejar el primero de esos dos procesos, el de histolisis, aun cuando esta escisión del trabajo resulte perjudicial para su desenvolvimiento, por la íntima conexión que existe entre ambos.

Fenómenos de histolisis.

El razonamiento nos inducía a creer, como antes hemos indicado, que en los centros nerviosos de ciertos insectos de metamorfosis complicadas, particularmente en algunos lepidópteros, que vienen siendo objeto

de nuestras investigaciones, debían ocurrir fenómenos de histolisis que destruyeran o hicieran desaparecer los elementos larvares estimados inútiles para los estados siguientes del desarrollo.

Para procurar inquirir algún hecho de observación que pudiera servirnos para fundamentar y apoyar aquella creencia, pareciónos camino apropiado la comparación de la forma, estructura y demás caracteres morfológicos de los ganglios cerebroides en las distintas fases que comprende el proceso de la metamorfosis, principalmente durante el período llamado de crisalidación, en el cual creíamos que habían de realizarse cambios muy trascendentales, acaso los más importantes.

Por fortuna, contábamos con numerosas preparaciones, principalmente de *Pieris* y *Sericaria*, correspondientes a diversas fases de ese período, muy a propósito, por consiguiente, para poder apreciar tales variaciones, si las hubiese.

Pronto hubimos de notar que en una gran parte de las orugas de *Pieris*, cogidas durante la suspensión o durante el primer día de hilar el capullo en las del gusano de seda, existían ciertos territorios de los ganglios cefálicos en que las células eran escasas o faltaban por completo, observándose en aquellos parajes hendiduras, intersticios o espacios más o menos amplios, ocupados solamente por algunos tractos de apariencia conjuntiva o llenos de un líquido transparente en el que suelen verse nadar corpúsculos esféricos de aspecto leucocitario, y granos pequeños, algo irregulares, sin estructura aparente.

Mas como en las orugas libres alejadas todavía de la época de la ninfosis no se notaran tales intersticios, nos sentimos desde luego inclinados a pensar que el hecho podría ser interpretado como testimonio de la existencia de un proceso de histolisis, gracias al cual habían sido ya destruídas algunas porciones del tejido nervioso, especialmente células nerviosas. El proceso histolítico que buscábamos.

Daba, sin embargo, la casualidad de que las preparaciones en que con más claridad se apreciaban esos fenómenos de destrucción eran las teñidas por varias fórmulas de hematoxilina hasta entonces empleadas por nosotros (Böhmer, Ehrlich, Heidenhain, Hensen y otras), y, aunque de manera menos expresiva, algunas del método del nitrato de plata reducido de Cajal. Esta circunstancia nos produjo al principio un efecto desagradable, casi una verdadera decepción, que estuvo otra vez a punto de hacernos desistir de nuestro propósito.

¿Cómo—nos decíamos—habiendo trabajado con hematolixina tantos y tan hábiles investigadores, habían de haber pasado a todos inadvertidos esos fenómenos observados ahora por nosotros? Y si no pasaron inadvertidos, ¿es que no los consideraron como fenómenos de histolisis? Seguramente no; porque de haberlos considerado como tales, los habrían estudiado y descrito, como estudiaron y describieron minuciosamente los acaecidos en otros tejidos.

Estas consideraciones, unidas a la gran autoridad, justamente reconocida, de que gozan gran número de autores ilustres que se han ocupado de los fenómenos de la metamorfosis de los insectos (Weismann, Viallanes, Pérez, van Rees, Anglas, Henneguy, Mercier, Berlese, etc.) sirviéndose de la hematoxilina, sin haber mencionado jamás la histolisis de los centros nerviosos, nos hicieron dudar más de una vez de la exactitud de nuestras observaciones o, mejor aún, de la rectitud de nuestra interpretación.

Pero si no eran de histolisis semejantes fenómenos, ¿qué otra cosa podían ser? ¿Por qué faltar las células en aquellos territorios? ¿Por qué algunas células de la vecindad de éstos aparecían pálidas, deformadas, como arrugadas, y otras con caracteres visiblemente distintos de los normales?

Aguijoneados por la curiosidad, y no resignándonos a abandonar las posiciones que el razonamiento nos aconsejaba defender y los hechos parecían contribuir a fortificar, insistimos en el estudio de las preparaciones, pensando que tal vez pasaron inadvertidos para los autores esos fenómenos, cómo pasaron para nosotros hasta que el razonamiento nos incitó a buscarlos.

Reiterada la exploración, no tardamos en descubrir en aquellos intersticios, además de los leucocitos de que antes hicimos mención, unos gruesos corpúsculos de formas y tamaños bastante variados, algo irregulares, aunque ofreciendo casi siempre formas globosas, elipsoidales y acaso más frecuentemente ovoideas, repletos de granulaciones algo gruesas, irregulares, un poco heterogéneas, teñidas en azul bastante intenso por las hematoxilinas.

En muchos de estos corpúsculos se descubre bien claramente un pequeño núcleo y a veces un grueso nucleolo intensamente teñido (fig. 3.ª). Pero en otros, muy numerosos por cierto, no es posible reconocer con claridad el núcleo: aunque suelen hallarse varios granos un poco más

gruesos que los demás, o acúmulos de granos en número y forma variable, no es fácil poderlos asimilar a verdaderos núcleos. Sin embargo, quizá pudiera admitirse, en ciertos casos, sin peligro de caer en grave error, que algunos de los mencionados gruesos granos o acúmulos de éstos representen un verdadero núcleo en período de desintegración (fig. 9.ª).

Esos gruesos corpúsculos cargados de granos, se hallan a veces enteramente aislados en los espacios o intersticios antes señalados, nadando en el líquido que los llena (fig. 6.ª); pero con mucha más frecuencia se los

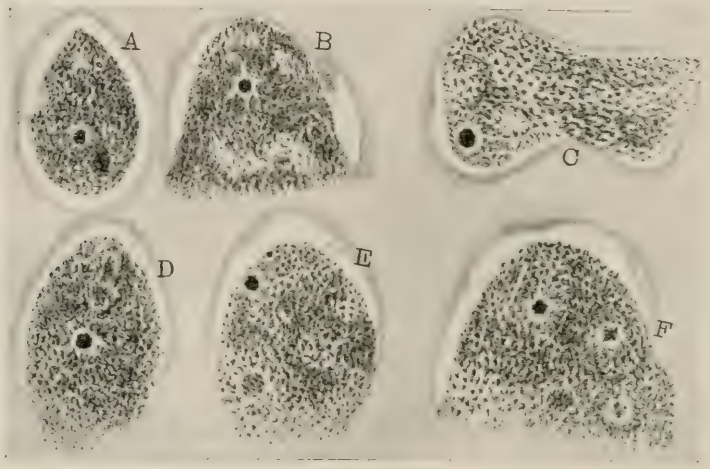


Fig. 3.ª—Macroneurofagocitos de *Pieris* con núcleo perceptible y grueso nucleolo.

ve apoyados sobre las masas celulares o aplicados a las membranas que forman las paredes o contornos de los referidos espacios (figs. 5.ª, 6.ª y 7.ª).

Al principio sólo lográbamos distinguir alguno que otro de esos corpúsculos cuando se hallaban, casi aislados, contenidos en espacios relativamente amplios; mas luego que aprendimos a reconocerlos, nos fué fácil descubrir su presencia, no sólo en los indicados espacios y en su proximidad, donde son abundantísimos en los períodos medios de la ninfosis, sino también en territorios más o menos alejados de éstos, y aun en ganglios procedentes de orugas relativamente atrasadas en el desarrollo, en las que las masas ganglionares se presentan, al parecer, íntegras, sin intersticios manifiestos o con ellos todavía muy pequeños.

En estos últimos casos, los corpúsculos en cuestión ofrecen formas angulosas, laminares, poliédricas o piramidales más o menos alargadas y

aplastadas, adaptándose de este modo a los intersticios que dejan entre sí las agrupaciones celulares (fig. 4.ª, *A*), o insinuándose por dentro de las envolturas ganglionares, entre éstas y las masas celulares en ellas contenidas (fig. 5.ª, *A*, *b*). Cuando esto acontece, los referidos corpúsculos son, por regla general, relativamente pequeños, aun cuando por hallarse muy comprimidos aparenten dimensiones algo más considerables (figura 5.ª, *B*, *c*).

Fig. 4.ª—Porción del ganglio cerebroide de una oruga de *Pieris* al principio de la suspensión: *A*, *B*, neurófagos insinuados entre los elementos ganglionares; *C*, *D*, *E*, territorio ganglionar en degeneración; *F*, territorio ganglionar normal o casi normal.

Estos corpúsculos, fáciles de reconocer por su contenido homogéneamente granuloso, intensamente teñido por la hematoxilina, permiten distinguir casi siempre el núcleo, que, por lo general, es pequeño, pero que se aprecia con facilidad.

Importa consignar aquí un dato que estimamos de interés capital para la interpretación de los fenómenos de que ahora nos ocupamos. Es que en las orugas todavía distantes de la época de la metamorfosis no hemos hallado nunca espacios vacíos en el seno de las masas ganglionares centrales, ni gruesos corpúsculos granulosos libres ni englobados. Solamente hemos observado algunos de esos otros angulosos o laminares, insinuados, por lo general, bajo la membrana ganglionar o en los surcos de separación de ciertas porciones de los ganglios, y aun esos en escaso número y de pequeña talla. Mas cuando las orugas, llegadas a su completo desarrollo, emprenden su peregrinación en busca del lugar apropiado para sufrir la metamorfosis, el número y dimensiones de esos corpúsculos aumenta conside-

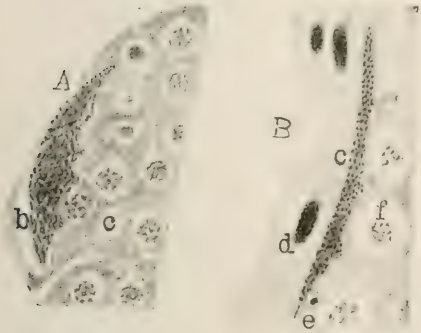


Fig. 5.ª—*A*, *B*, porciones de ganglio cerebroide de orugas de *Pieris* en período de suspensión.

rablemente, aun cuando, por lo general, todavía no existen espacios o intersticios vacíos en el seno de la masa ganglionar. Estos principian a notarse, por lo común, desde que las orugas, instaladas en el lugar elegido, según las especies, se preparan a la crisalidación.

Mientras ésta dura, los espacios vacíos y los corpúsculos granulosos van aumentando, en tanto que las orugas caen en esa especie de letargo que las priva casi enteramente de los movimientos, hasta cerca del momento en que la piel se rasga y nace la crisálida.

Durante este nuevo estado, tampoco se observan ya espacios o intersticios vacíos en los centros nerviosos distintos de la vesícula cefálica y sus dependencias. La masa ganglionar ha recobrado su uniformidad y continuidad, al menos en apariencia. Pero todavía se observan hasta mucho tiempo después de la muda, en pleno desarrollo ninfal, y aun hasta cerca del final de éste, corpúsculos granulosos de los antes mencionados, aunque en número más escaso y de tamaño mediano o pequeño, diseminados en distintos territorios centrales de los ganglios cerebroides, mas no en las masas periféricas de nueva formación.

Llegados a este punto, ocurre preguntar: ¿Qué significan esos vacíos o cavidades observadas en los ganglios cerebroides de las orugas en vías de transformación? ¿Cómo y cuándo se han formado? ¿Qué son esos corpúsculos granulosos de que venimos haciendo mención? ¿Son elementos integrantes de la estructura normal de los centros nerviosos? Y si no lo son, ¿de dónde han venido, cómo han penetrado allí y cuál es su misión en el seno de la masa ganglionar? ¿Cuál es su destino ulterior? ¿Qué representan aquellos granos sin estructura que nadan en el líquido de las aludidas cavidades?

No es necesario hacer gran esfuerzo, en nuestro sentir, para darse cuenta de la dificultad que entraña la respuesta a esas preguntas. Ellas envuelven buen número de problemas de solución dudosa o difícil en el estado actual de la ciencia. Planteados ahora por primera vez, y desconociendo, como desconocemos aún, la naturaleza y el valor de los datos que pueden suministrar las soluciones de tales problemas, no será extraño que al tratar de resolverlos estemos más de una vez indecisos respecto al camino que debemos seguir y aun los argumentos que hemos de emplear. Mientras nos limitásemos, como hasta ahora venimos haciendo, a consignar hechos observados, bastaba proceder con cautela, fijar cuidadosamente la atención, tener serenidad de juicio e imparcialidad y sinceri-

dad en la exposición, para no quedar desairados en la empresa. Mas cuando se trata de interpretar los hechos observados y explicar su significación teórica, las dificultades crecen sobremanera y se corre riesgo de incurrir en errores e inexactitudes.

Génesis y significación de los espacios o intersticios ganglionares.— Por lo que hace relación a las cavidades o espacios vacíos de las masas ganglionares, creemos no equivocarnos al suponerlos originados por la desaparición de los elementos, celulares o no celulares, que integraban el ganglio correspondiente en aquellos territorios.

Puesto que antes de principiar las metamorfosis no existían semejantes cavidades, y éstas no dependen de rasgaduras del tejido ni de desviación de las células de su posición respectiva, deben tener por causa la destrucción o desaparición de los elementos, sea por disolución, por atrofia, por disgregación o por cualquier otro mecanismo; es decir, por desaparición o destrucción de los materiales que antes ocupaban aquellos lugares.

Esa desaparición de elementos, y por consiguiente la formación de cavidades, parece comenzar, o cuando menos es más enérgica que en otros puntos, en la parte anterior o frontal de los ganglios cerebroides, en las masas laterales protocerebrales. Desde allí parece propagarse abajo y atrás y se extiende luego en forma difusa por los territorios circundantes.

Así, cuando se estudian con cuidado series de cortes frontales de cabezas pertenecientes a orugas de *Pieris* o *Sericaria* al principio del proceso de crisalidación, se observa, en los dos o tres primeros cortes de la masa ganglionar, que no hay células nerviosas en contacto con el neurilema. Entre éste y las masas celulares quedan espacios, de dimensiones diferentes y variada forma, a veces bastante amplios, enteramente vacíos, o, mejor dicho, ocupados por un líquido claro, en el que nadan con suma frecuencia leucocitos en número variable, algunos gruesos corpúsculos granulosos y abundantes menudos granos al parecer sin estructura, como ya antes hemos indicado (fig. 6.ª).

Muy frecuentemente se ven cruzar esos espacios *tractus* de naturaleza conjuntiva, que a veces se disponen formando una especie de red, en cuyas mallas parece que debieron estar instalados los cuerpos de las células que faltan.

A menudo se conservan algunos grupos de células adheridos a la cara interna del neurilema y en contacto con ellos algunos leucocitos, a veces bastante abundantes, y algún que otro corpúsculo granuloso.

Por regla general, esos espacios, de formas y contornos irregulares, se prolongan más o menos hacia el interior, se extienden y penetran a profundidades diferentes en la masa ganglionar, apareciendo en los cortes con el aspecto de hendiduras o grietas irregulares (fig. 6.ª, *E*, *E'*, *b*, *b'*).

En períodos un poco más avanzados de la crisalidación es frecuente observar uno o más espacios, también de amplitud y forma muy variable, desprovistos de células, rodeando la porción superior del esófago, entre el neurilema, bien fácil de reconocer aunque se mantengan todavía unidas

Fig. 6.ª—Corte frontal (algo oblicuo) del ganglio cerebroide de una oruga de *Pieris* en el segundo día de la suspensión.

a él algunas células nerviosas, y las masas celulares internas, las cuales ofrecen contornos bien irregulares y en general poco precisos, como si las células hubiesen desaparecido de aquellos territorios.

Ahora bien: teniendo en cuenta que siempre o casi siempre suelen hallarse en esos espacios cierto número de aquellos gruesos corpúsculos granulosos, ya nadando libremente en el líquido ambiente, ya unidos, al parecer, a los *tractus* conjuntivos antes mencionados, ya adheridos a la pared interior del neurilema o también a las masas celulares del ganglio (fig. 6.ª, *a*; fig. 7.ª), parece imponerse, como consecuencia necesaria, una de las dos afirmaciones siguientes: o los elementos ganglionares desaparecen al paso de estos corpúsculos granulosos, o éstos van a ocupar en los ganglios los espacios abandonados por aquéllos al desaparecer.

Acaso pudiéramos decir otro tanto respecto de los leucocitos, que, como queda indicado, ocupan también, en gran abundancia, esos espacios.

Innecesario parece advertir que éstos no pueden atribuirse en modo alguno a rotura accidental de las piezas, ni a deficiencias en la fijación, ni a estado patológico de las orugas; sino a un proceso de destrucción normal, fisiológico, proceso de metamorfosis, por virtud del cual los elementos nerviosos viejos y caducos de las orugas desaparecen, como desaparecen los músculos, para ser reemplazados por otros nuevos, destinados a las ninfas e insectos perfectos.

Fig. 7.ª—Porción del ganglio cerebroide de una oruga de *Pieris* al final del primer día de la suspensión: *A*, neurofagocito gigante; *B*, territorio ganglionar en degeneración; *C*, ídem en período menos avanzado; *D*, porción desprovista de elementos ganglionares.

Para afirmar esa desaparición de los elementos celulares nos fundamos, entre otros varios hechos, en uno que estimamos altamente favorable a esta manera de ver y al que, por eso, atribuimos un valor extraordinario. Es éste el estado de degeneración, atrofia o disgregación en que se hallan, durante la ninfosis, ciertos grupos de células situados en determinados territorios de los ganglios centrales, especialmente en la vecindad de los espacios tantas veces mencionados o en los puntos en que éstos han de aparecer.

Cuando hay gruesos corpúsculos granulosos apoyados sobre las masas celulares o intercalados entre éstas, se observa con mucha frecuencia, acaso siempre, que algunas células o grupos de células ganglionares próximas a aquéllos, están pálidas, sin protoplasma, o con él escaso, retraído hacia el interior o pegado a la membrana, y el núcleo arrugado, pequeño e irregular, como acusando un estado evidente de atrofia o degeneración.

Además, aun cuando en algunos cortes no se vean corpúsculos granulosos adheridos a las masas celulares limitantes de esas cavidades o nadando libres en ellas, es muy frecuente hallar en la vecindad de esos espacios vacíos, y aun a veces a distancias algo considerables de ellos, grupos de células nerviosas ofreciendo caracteres que acusan, a veces muy claramente, su caducidad. Las células aparecen deformadas, el protoplas-

ma ha perdido sus caracteres normales, y el núcleo, deformado, contraído, a veces como rugoso, otras como disociado, revelan bien claramente la atrofia, disolución o disgregación celular.

Mas de que en algunos cortes no se vean cuerpos granulosos en las cavidades ganglionares o en su proximidad no se deduce que no los haya habido. Pueden haber desaparecido ya o estar en otros cortes próximos. Algunas veces aquellas células o agregados celulares aparecen como rodeados por expansiones laminares de los cuerpos granulosos o simplemente en contacto con ellas. Pero otras veces no se descubren indicios de tales expansiones celulares, aun cuando no por eso pueda negarse en absoluto su presencia en aquellos sitios, ya que con frecuencia se hacen irreconocibles por su delgadez o se confunden con los *tractus* conjuntivos intersticiales.

En época un poco más avanzada de la ninfosis, aunque todavía próxima al principio de la suspensión, en el *Pieris* (fin del primer día o principios del segundo) hállanse ya territorios bastante extensos, especialmente en las zonas centrales del ganglio cerebroide, completamente desprovistos de células, atravesados por algún *tractus* conjuntivo, llenos de líquido transparente, en el que nadan en gran abundancia granulaciones de aspecto, forma y dimensiones algo variables, colorables por la eosina (fig. 6.ª, *C*, *E*, *E'*, *b*, *b'* y fig. 8.ª, *A*).

Estos granos, que parecen coagulaciones de substancias proteicas, proceden, evidentemente, de la destrucción de los elementos integrantes de la masa ganglionar, entre los cuales eran predominantes, aunque no únicos, las células nerviosas.

Alrededor de esos territorios, desprovistos de los elementos formes del tejido nervioso, se ven todavía algunas células aisladas o formando pequeños grupos en pleno período de regresión o degeneración (figs. 6.ª y 8.ª). Sus contornos son irregulares, algunas veces difusos; el protoplasma está pálido, de aspecto fibrilar, y el núcleo está deformado, a veces fragmentado; caracteres que anuncian claramente su próxima destrucción. Entre esos elementos en degeneración hállanse también esparcidos numerosos granos iguales que los que llenan las grandes cavidades, procedentes, sin duda, como ellos, de células o fibras ya destruídas (figura 8.ª, *A*).

Las precedentes consideraciones, aun siendo tan breves como son, demuestran, a mi juicio, de manera indiscutible, la existencia de un pro-

ceso destructivo del tejido nervioso central durante la ninfosis: un proceso histolítico análogo a los que experimentan, mientras se realiza la metamorfosis de los insectos, otros tejidos tales como el epitelial, el adiposo, el muscular, el aparato digestivo, el sistema glandular, etc.

Pero, ¿cómo se realiza esa histolisis? ¿Cuál es el agente o agentes productores de ese proceso de destrucción del tejido nervioso? ¿Cómo obran sobre sus elementos para hacerlos desaparecer? ¿En qué momento de la vida del individuo intervienen, por qué intervienen en ese momento y hasta cuándo dura su acción?

Si después de tantos y tan importantes trabajos como se han llevado a cabo persiguiendo el modo de realizarse la histolisis en los otros teji-

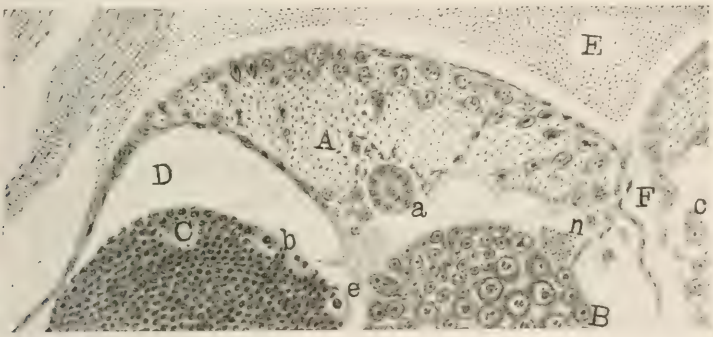


Fig. 8.ª—Porción de un corte de cabeza de oruga de *Pieris* al principio del segundo día de la suspensión. Comprende la mitad superior izquierda del ganglio cerebroide en histolisis.

dos, los agentes que la determinan y su manera de obrar, sigue discutiéndose la cuestión con gran ardor por los histólogos y naturalistas sin haber llegado a ponerse de acuerdo, fácilmente se comprenderá que, al procurar dilucidarla nosotros para el tejido nervioso, habremos de tropezar con los mismos obstáculos con que ellos tropezaron y aun quizá con otros nuevos dependientes de la complicación morfológica y funcional del sistema, aparte de algunas más, tan trascendentales como aquéllas cuando menos, dependientes de nuestra falta de orientación actual, por tratarse de fenómenos enteramente desconocidos y hasta negados, como son estos de que ahora nos ocupamos.

Por eso en el momento actual no nos atrevemos a formular conclusiones definitivas sobre tan importante asunto. Acaso podamos formularlas

en plazo no lejano cuando, con más tiempo y menos urgencias de las que ahora nos acosan, podamos seguir metódicamente el desarrollo de ese interesantísimo proceso.

Además, a juzgar por algunos hechos de observación, cuya trascendencia no nos atrevemos todavía a ponderar, acaso en la histolisis de los centros nerviosos se hallen argumentos de positivo valor para intentar resolver, aunque sólo sea en parte, el arduo problema del determinismo de las metamorfosis, problema que tan hondamente ha preocupado y sigue preocupando a los histólogos y fisiólogos.

Por ahora habremos de limitarnos simplemente a la exposición de los hechos y disposiciones que estimamos de mayor valor, de entre las muchísimas interesantes que se observan en nuestras preparaciones, concernientes al proceso histolítico.

Formas celulares que parecen tomar parte más importante en el proceso histolítico.

En los ganglios cefálicos de las orugas en período de crisalidación y aun durante todo el desarrollo larvar, se observan numerosos y variados tipos y formas celulares, además de los peculiares de los centros nerviosos en estado normal. Algunos representan simplemente formas derivadas de éstos, unas veces debidas a procesos de división y evolución activa, digámoslo así, otras que significan fases distintas de degeneración o disgregación.

Fenómenos análogos, aunque con caracteres diferentes, se observa también durante las metamorfosis de otros insectos metabólicos, tales como las abejas, por lo que nos creemos autorizados a pensar que la histolisis de los centros nerviosos no es patrimonio exclusivo de los lepidópteros, sino que existe también, aun cuando probablemente con extensión y caracteres distintos, en otros grupos de insectos, acaso en todos los metabólicos.

Pero la enumeración y descripción de tales variedades celulares nos obligaría a dar a este trabajo mayor extensión de la que permite el plan propuesto para el objeto a que se destina. Por otra parte, carecemos todavía de elementos de juicio suficientes para poder interpretar con probabilidades de acierto la significación de algunas de ellas. Por esas razo-

nes nos limitaremos a indicar las que por ahora estimamos más importantes y mejor conocidas, absteniéndonos casi en absoluto de emitir juicio concreto sobre el probable papel de cada una de ellas en el proceso histolítico. Estas y otras varias cuestiones, que ahora no podemos desarrollar con el debido detalle, serán objeto de análisis en otro trabajo que no tardará en aparecer.

A) *Corpúsculos granulosos.*—Indicado queda que en nuestras pesquisas para hallar indicios de la neurolisis que sospechábamos, los corpúsculos granulosos fueron los que primero llamaron nuestra atención. El enorme tamaño que con frecuencia suelen presentar, el aspecto particular que le dan las granulacianes que contienen y la circunstancia de hallarse rodeados de células pálidas o en la vecindad de las lagunas accidentales o espacios vacíos intraganglionares, debieron ser parte principal para que así sucediera.

Desde luego puede asegurarse que esos corpúsculos son factores de gran importancia relacionados con el proceso de disgregación histolítica de que venimos ocupándonos, y aun nos atreveríamos a aventurar la idea de que su existencia probablemente no perdura a esa transformación.

Teniendo en cuenta los caracteres de los corpúsculos granulosos y ciertos pormenores que no podemos exponer aquí por falta de espacio, así como las analogías y semejanzas que algunos de ellos ofrecen con ciertos leucocitos representados y descritos por los autores en los procesos histolíticos de algunos tejidos, tanto de vertebrados (Metchnikoff, Mercier) como de invertebrados, a los que con harto fundamento se atribuye función fagocítica, se impone el criterio de considerar a los unos como análogos a los otros.

En consonancia con esa manera de ver, creemos que los corpúsculos granulosos son leucocitos dotados de capacidad fagocítica que, nutriéndose copiosamante a expensas de los elementos ganglionares en degeneración, adquieren en ciertos casos corpulencia inusitada. Serían, según esto, verdaderos fagocitos, en el sentido clásico de esta palabra.

Así, pues, y para adaptarnos a la nomenclatura comúnmente seguida en las obras clásicas, daremos a los corpúsculos granulosos el nombre de *neurofagocitos* o simplemente *neurófagos*, pudiéndose aplicar a las formas gigantes la denominación de *macrófagos* (Metchnikoff), *macrofagocitos* o,

si se quiere expresar de una vez su talla y función, pueden llamarse *macroneurofagocitos.*

Estos corpúsculos presentan caracteres muy semejantes en los insectos en que hasta ahora los hemos estudiado. Los representados en la figura 3.ª corresponden a orugas de *Pieris* cogidas durante el primer día de la suspensión, y no parecen ofrecer diferencias sensibles con los de *Sericaria.* Y si se los compara con los de la figura 9.ª, que proceden (excepto *G* y *H)* de larvas de *Apis melífica,* se verá que no difieren unos de otros en nada fundamental. Acaso los granos sean más gruesos e irregulares en el himenóptero que en el lepidóptero, la membrana algo más resistente y la retracción del protoplasma un poco más acentuada.

Quizá a causa de la acción de los medios fijadores, el protoplasma está algún tanto retraído, quedando entre él y la membrana un espacio ocupado sólo por líquido transparente, que aparece a la inspección microscópica como un nimbo claro alrededor del protoplasma (figuras 3.ª y 9.ª).

A veces la membrana ofrece pliegues o arrugas, debidas probablemente a compresiones o retracción, como se ve en las figuras citadas.

Por lo que a las dimensiones de los corpúsculos granulosos se refiere, no todos alcanzan talla colosal, ni siquiera grande, como los representados en la figura 3.ª y figura 9.ª, *A*, *B*, *C* y *D*. Aun cuando éstos sean los primeros en llamar la atención del observador, pronto se advierte que, como ya antes hemos insinuado, ofrecen gran variedad de tamaños. Algunos (fig. 9.ª *E, F)* son poco mayores que ciertos tipos de células nerviosas, y otros muchos, más pequeños todavía, pueden compararse por ese carácter con los leucocitos, que durante el proceso histolítico abundan en los intersticios de las masas ganglionares.

La diversidad de formas, tamaños, aspecto y caracteres que presentan los distintos corpúsculos de tipo anormal o degenerativo residentes en los ganglios cerebroides durante la metamorfosis, y particularmente durante la ninfosis, constituyen una seria dificultad para distinguir las células granulosas y los leucocitos de otras células en vías de degeneración, atrofia o regresión y aun acaso en reproducción.

Por esta razón, tal vez, al describir los que ahora nos parecen tipos distintos, incurramos en error, considerando como corpúsculos de naturaleza diferente variedades o fases diversas de una misma especie, o incluyendo en una jerarquía formas pertenecientes a especies distintas.

En muchos corpúsculos granulosos gigantes y aun medianos, el núcleo es apenas perceptible o imperceptible por completo. El nucleolo se distingue muy claramente en algunos como un grueso grano redondo, intensamente teñido, unas veces situado en el centro del corpúsculo o cerca de él (fig. 3.ª, *A*, *D*), otras periférico (fig. 3.ª, *B*, *C*, *E*, *F*); pero con frecuencia tampoco éste es perceptible, mostrándose los gruesos corpúsculos enteramente llenos de granos irregulares análogos, al parecer, a

Fig. 9.ª—Neurofagocitos sin núcleo perceptible: *A* a *F*, de larva de *Apis* próxima a transformarse en ninfa; *G*, *H*, de oruga de *Pieris* en el segundo día de la suspensión.

los que ocupan los espacios ganglionares originados por la disgregación celular (figs. 6.ª, *g*, y 9.ª).

En cuanto al destino ulterior de los neurofagocitos gigantes, tenemos la impresión de que no salen del territorio ganglionar, sino que perecen en los intersticios ganglionares en que ejercieron su acción fagocítica.

Fúndase esta apreciación, entre otras razones, en que muchos de esos corpúsculos, generalmente de talla colosal, y aun algunos de mediano tamaño, presentan el contorno difuso en cierta extensión, haciéndose allí de todo punto imperceptible la membrana y formando como a modo de hernia el contenido celular. Otras veces se muestran los granos como diseminados, aparentemente sueltos y libres en la región en que parece haber desaparecido la membrana.

La figura 3.ª representa varios corpúsculos granulosos gigantes en que se observan algunas de esas disposiciones.

Conviene no olvidar que, dada la gran talla de algunos de esos corpúsculos (hasta 40 ó 50 μ), muchas veces aparecen seccionados por la navaja, en cuyo caso podría pensarse que la apariencia de rotura de la membrana y disociación de los granos fuera debida a ese efecto. Mas por regla general se distinguen bien los dos fenómenos, no siendo confundibles más que en algunos casos.

Además, es frecuente hallar en los territorios ganglionares en histolisis grupos o acúmulos de granos, cuya apariencia induce a pensar que procedan de un corpúsculo granuloso, un macrófago, cuya membrana hubiese sido enteramente absorbida o disuelta (figs. 6.ª, *i*, y 8.ª; *n*).

Acaso sea éste el mecanismo por el cual hayan quedado en libertad las numerosas granulaciones que nadan en el líquido de las cavidades o lagunas ganglionares de que se ha hecho mención, y quizá hayan experimentado en el seno de los fagocitos alguna transformación que las haga susceptibles de asimilación ulterior. La falta de espacio nos impide entrar en más pormenores sobre estos interesantes elementos.

B) Hállanse durante la metamorfosis en los mismos centros nerviosos de *Pieris*, *Sericaria* y otros lepidópteros, además de los corpúsculos granulosos, otras células que tal vez estén dotadas también de poder fagocítico, aun cuando en realidad los conocimientos que poseemos son a todas luces insuficientes para juzgar de su función. Sea porque correspondan a un tipo distinto de aquéllos, sea porque sus caracteres cambien según el territorio ganglionar en que residan o la clase de elementos que fagociten, sea, en fin, porque representen fases o variedades diferentes de una sola y misma especie, ofrecen un conjunto de caracteres que permiten formar con ellas un grupo especial.

Estas células (figs. 6.ª, *c*, y 8.ª, *b*, *e*), generalmente de tamaño mediano (de 15 a 20 ó 25 μ por término medio), aun cuando bastante variable, presentan forma, por lo común, poliédrica, bastante irregular, algunas veces globosa o alargada. Su contenido es claro, casi transparente, o mostrando sólo algunos acúmulos de protoplasma granuloso rechazados hacia la periferia y como adheridos a la cara interna de la membrana. El núcleo, muy reducido y compacto, es unas veces central, otras periférico, presentándose a veces como dividido en dos o más porciones, de forma y tamaño distinto.

La palidez de su contenido y la irregularidad de su contorno son rasgos tan manifiestos, que gracias a ellos se distinguen con gran facilidad estos corpúsculos, no sólo en los territorios formados por células pequeñas, sino aun en los centros cerebrales, donde las células nerviosas tienen tallas medianas o gruesas (fig. 6.ª, *c*, y en las proximidades de *D*).

A juzgar por esos caracteres, tales elementos parecerían más bien células en vías de atrofia o degeneración que en período de actividad funcional.

Con frecuencia se hallan junto a esos corpúsculos algunas células nerviosas que parecen en período de regresión o atrofia, como suele acontecer en la vecindad de los corpúsculos granulosos. Pero dichos corpúsculos no deben ser células nerviosas, porque su tamaño es, en general, mayor que el de éstas, y sus caracteres son muy distintos.

Estas células se hallan en las orugas de *Pieris* durante el segundo y tercer día de la suspensión, diseminadas por todos los territorios de los ganglios cerebroides (fig. 6.ª, *D*); pero suelen ser más abundantes en los pliegues de separación de las diferentes masas formadoras del ganglio. Así, en la figura 6.ª se ve un surco ganglionar, en cuyos labios abundan considerablemente esos corpúsculos, formando como un revestimiento del mismo (fig. 6.ª, *c*).

A diferencia de los corpúsculos granulosos, estos otros no se presentan nunca libres en los espacios o lagunas formados por la destrucción histolítica en los ganglios, a no ser que sus caracteres estén tan modificados que no nos hayan permitido reconocerlos. A veces se siente uno inclinado a sospechar que acaso pudieran ser fagocitos fijos, sedentarios, tales como lo serían las células neuróglicas si, como creyeron Pepov, Marinesco, Metchnikoff, Nissl, etc., estas células adquiriesen la capacidad fagocítica. Porque los corpúsculos de que ahora nos ocupamos no dan tan claramente la impresión de células emigrantes como los neurofagocitos granulosos.

C) Tal vez las dos categorías celulares de que acabamos de hacer sucinta mención no sean otra cosa que leucocitos más o menos profundamente modificados. Pero independientemente de estas formas se hallan en el seno de las masas ganglionares durante la histolisis numerosísimos leucocitos, con sus caracteres peculiares, en un todo semejantes a los que entonces pululan por los demás territorios orgánicos. Nadan en las lagunas intraganglionares y se los descubre diseminados entre las masas celulares.

Con suma frecuencia se hallan rodeando las células nerviosas (figura 10, *F*) o corpúsculos granulosos (fig. 9, *C*), como si acecharan el momento de poder atacarlos, análogamente a lo que se observa en otros tejidos en vías de destrucción, como sucede, por ejemplo, en las envolturas del nervio óptico de las orugas de los lepidópteros, después de la emigración de los ojos hacia los centros nerviosos.

Ya hemos indicado que entre estas formas, aparentemente normales, y los otros corpúsculos estudiados, hay numerosas formas de transición.

D) *Corpúsculos polinucleados.*—Durante la histolisis, y aun quizá fuera más acertado decir durante la metamorfosis, hállanse también diferentes clases de corpúsculos polinucleados.

Aunque de tamaño muy variable, los más abundantes suelen ser de mediano tamaño. Pero los hay entre ellos de dimensiones colosales.

Algunos de éstos son corpúsculos granulosos (figs. 3.ª, *F*; 7.ª, *A*, y 10.ª, *H*, *I*, *J*) que parecen haber englobado otras células, de las que, a causa de las granulaciones, no se descubre con frecuencia más que el núcleo. Mas algunas veces se reconocen casi sin dificultad los elementos de las células incluídas.

Entre los corpúsculos polinucleados gigantes hay un tipo, bastante escaso por cierto, que llama extraordinariamente la atención.

Nos referimos a unas gruesas células (fig. 10, *A*) que hemos hallado en los territorios ganglionares en que está bastante avanzado el proceso histolítico.

Cuando esos corpúsculos están situados en la vecindad de las lagunas originadas en los ganglios por la disociación celular (fig. 8.ª, *a*) que hemos representado con más aumento en la figura 10, *A*, ofrecen de ordinario forma elipsoidal u ovoidea; pero a menudo aparecen deformados, a causa quizá de las compresiones que experimentan.

Su membrana es relativamente delgada, aunque bastante resistente, al parecer, y su protoplasma, finamente granuloso, ofrece gran uniformidad por todas partes.

En el interior de esos gruesos corpúsculos (alcanzan hasta 40 ó 50 μ) se descubren claramente varios núcleos, cuya cromatina se muestra bajo forma de granulaciones de tamaño algo variable, unidas por finos filamentos.

Esos núcleos se hallan principalmente situados hacia la periferia del cuerpo celular, disponiéndose de preferencia en la vecindad de la membrana; pero también se los encuentra en las regiones centrales.

Hay otro tipo de corpúsculos polinucleados, evidentemente de naturaleza distinta de los anteriores.

Su forma es, por lo general, ovoidea, más o menos alargada. Contienen protoplasma abundante, denso, fuertemente granuloso, más concentrado hacia el centro que en la periferia (fig. 10, *B*, *C*, *D*, *E*).

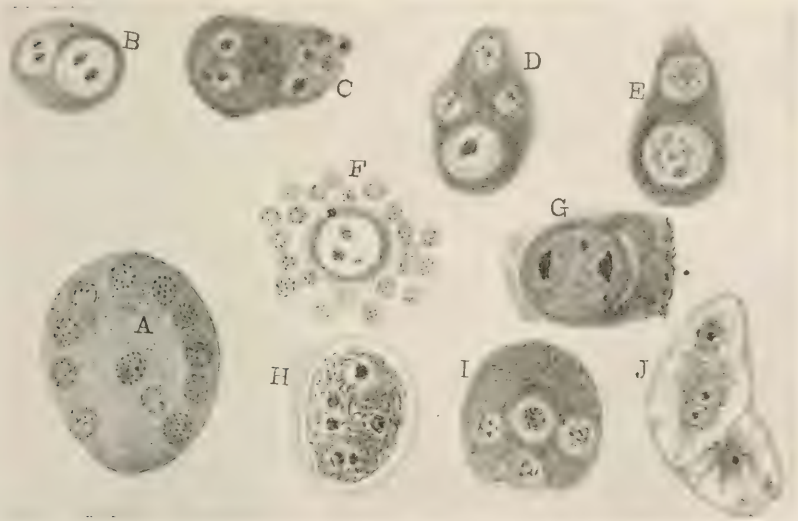


Fig. 10.—Corpúsculos polinucleados (excepto *F*) hallados en los ganglios cerebroides de *Pieris* en histolisis: *F*, corpúsculo ganglionar rodeado de linfocitos.

Estos presentan muchas variedades, no sólo por su forma, sino también por el número de núcleos que contienen; pero acaso puedan referirse todos a un solo tipo fundamental.

Casi siempre puede reconocerse en ellos un núcleo de naturaleza al parecer distinta de los demás. Su tamaño suele ser algo mayor, su contenido más claro, el nucleolo poco perceptible, y su situación preferente hacia el polo grueso del corpúsculo (fig. 10, *D*, *E*).

Los otros núcleos, cuyo número es variable desde uno hasta tres o cuatro, rara vez más, suelen ser más pequeños, algo desiguales, de forma un poco irregular, con el contenido más denso y el nucleolo casi siempre visible, aunque a veces no con gran intensidad.

A menudo estos núcleos, situados hacia la periferia de la célula, forman abultamientos en la superficie exterior de ésta, y en ocasiones no es fácil dilucidar si algunos de ellos están enteramente contenidos en el protoplasma celular, o simplemente adosados a la célula y como incrustados en su superficie.

He ahí los principales tipos de células observadas por nosotros durante el proceso histolítico en los ganglios de los insectos estudiados, cuya significación y funciones, algunas problemáticas todavía, no podemos discutir ahora por falta de espacio y tiempo.

ZUR KENNTNIS DER ENTWICKLUNG DER GESCHMACKORGANE

VON

PROFESSOR DR. EMIL HOLMGREN

in STOCKHOLM

Die peripheren Sinnesorgane der Vertebraten sind ja überhaupt einer fortschreitenden Entwicklung und Spezialisierung unterworfen von den niedersten bis an den höchsten Tierformen und zwar nicht nur hinsichtlich der rezeptorischen Oberflächen, sondern auch anderer Gewebsformationen, die als Nebenapparate im Kreise der Organe hereingezogen werden für die vermehrte Schärfe und Precizion der Empfindung. Dieses generelle Entwicklungsgesetz ist, wie bekannt, gültig auch in Betreff des Geschmackorganes.

Der «chemische Sinn» der in Wasser oder in Feuchtigkeit lebenden Tiere, deren Haut nicht oder nur wenig keratinisiert wird, kann zu den freien Nervenendigungen der Epidermis angeschlossen sein, und ruft in solchem Falle nur negative Abwehrreflexe hervor, hat also nur eine nozirezeptive Funktion zu erfüllen. Wie *Herrick*, *Parker* u. a. nachgewiesen haben, bewirkt dagegen die spezialisierte Form des «chemischen Sinnes», die an den Geschmackknospen gebunden ist, also der Geschmack, eine positive nervale Reaktion in der Richtung der Nahrungsstoffe.

Wenn man nun diese Geschmackknospen oder Geschmackbecher z. B. von der Zunge eines Teleostiers beobachtet, so findet man sie unter zwei verschiedenen Anordnungen hervortretend. Einmal sitzen sie ganz einfach in der Lamina epithelialis der Zungenschleimhaut eingepasst und zeigen dabei die für die Sinnes-oder Endknospen allgemeine Tendenz, über das Niveau der Epitheloberfläche kuppenartig hervorzuragen (Fig. 1)—um besser in Kontakt mit der Nahrung zu kommen—. An anderen Stellen wiederum sind die Geschmackknospen mit einfachen Schleimhautpapillen kombiniert, wobei sie den Wipfel dieser Papillen

einnehmen und dadurch mehr oder weniger weit in das Lumen der Mundhöhle hineinragen (Fig. 2). Durch den Zusammenhang der Geschmackbechern mit diesen Papillæ gustatoriæ als Nebenapparaten hat das fragliche periphere Sinnesorgan eine nicht unwesentlich höhere Entwicklungsstufe erreicht — morphologisch und dadurch auch physiologisch, indem die Geschmackknospen durch diese extra Einrichtung in noch intimerer und allseitigerer Berührung mit der aufgenommenen Nahrung treten müssen.

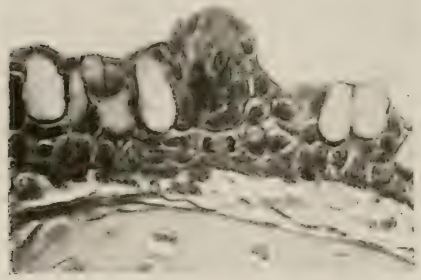


Fig. 1.

Diese zweifache Orientierung und Anordnung der Geschmackknospen an der Mundschleimhaut kommt—und zwar besonders in den jüngeren Lebensperioden—auch bei den Säugetieren vor. Ich gebe in der Fig. 3 ein Beispiel von einer Papilla fungiformis von der Zungenschleimhaut eines alten Maulwurfs (Talpa europæa), welche Papille an ihrem Wipfel eine grosse Geschmackknospe trägt. Die Papille ragt—wie zu sehen ist—weiter in die Mundhöhle hinein als die Papilla filiformis, und stellt eine Papilla gustatoria dar [1].

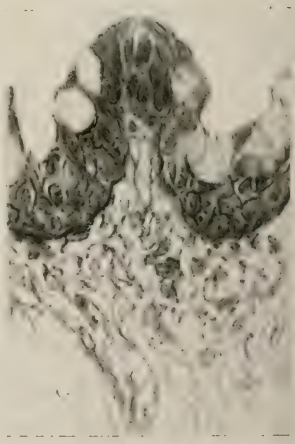


Fig. 2.

Beim Menschen dagegen können bekanntlich die Geschmackknospen der Papilla fungiformis in reiferen Lebensstadien mehr oder weniger allgemein zu Grunde gehen, wie auch die in der Mundschleimhaut einfach eingepflanzten Geschmackknospen immer spärlicher werden. In der Fig. 17, gebe ich eine Papilla fungiformis wieder, die eine typische Papilla gustatoria ist. Sie stammt von einem neugeborenen menschlichen Kinde.

Bei den Säugetieren aber haben sich noch zwei neue kombinierte Ge-

[1] Am. Apex linguæ desselben Tieres sind die Wipfeln der Pap. fungiformes verbreitet und tragen nicht einen, sondern zahlreiche Geschmackknospen. Gewisse dieser letzteren zeigen Zeichen der Vermehrung, ganz in Übereinstimmung mit den hochbedeutsamen Befunden von *Heidenhain*.

schmacksapparate entwickelt, die teils durch eine bersonders grosse Menge reihenförmig angehäufte Geschmackknospen, teils durch die Versenkung dieser letzteren in den Wänden rinneförmiger Ausgrabungen der Zungenschleimhaut und teils endlich durch die Entwicklung besonderer Drüsen, die im Dienste des Geschmacksinnes stehen, die höchste morphologische und physiologische Stufe erreicht haben. Man hat diese Geschmacksapparate, die also nur den Säugern eigen sind, als Papilla —Papilla circumvallata und foliata— bezeichnet; aber wenigstens in ausgewachsenen Zuständen ist ein solcher Name meines Erachtens sicherlich nicht geeignet. Es ist nämlich nicht die Frage von über das Epithelniveau emporragenden Papillen, sondern umgekehrt von ringförmigen resp. deichförmigen Rinnen in der Zungenschleimhaut. Man vergleiche die oben vorgelegten wahren Papillæ gustatoriæ von Talpa (Fig. 3) und von neugeborenem Mensch (Fig. 17) einerseits mit der in Fig. 4 wiedergegebenen «Papilla» circumvallata von derselben Talpazunge (rechts Papilla fungiformis) und der «Papilla» foliata von einem 8-monatlichen menschlichen Foetus Fig. 16 andererseits.

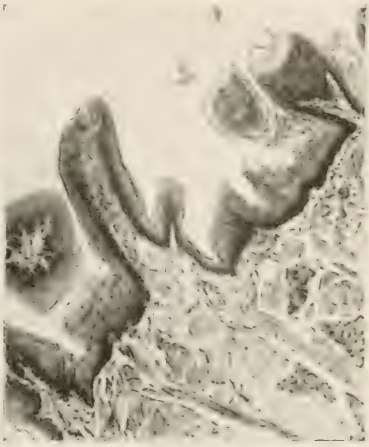


Fig. 3.

Es dürfte wohl kaum zu erwarten sein, dass für das Verständniss der historischen Entwicklung der Geschmackorgane eine Untersuchung der ontogenetischen Verhältnisse mehr liefern sollte als die phylogenetischen Studien. Indessen liegen ja zahlreiche Arbeiten vor, die sich mit den histogenetischen Momenten der Papilla fungiformis, circumvallata und foliata beschäftigen; aber zuerst in der allerletzten Zeit ist eine Arbeit in dieser Hinsicht erschienen, die gewissermassen neue Gesichtspunkte in den allgemeinen Vorstellungen einführen will und so auch in der Tat gewissermassen vermag. Es handelt sich von einer Publication von *T. Hellman* [1], die auf den ersten Etappen in der Entwicklung der genannten Papillen beim Menschen (ausschliesslich) näher eingeht.

[1] *Die Genese der Zungenpapillen beim Menschen.* «Upsala Läkareförenings förhandlingar.» Bd. 26. Helt 5-6. 1921.

Die erste Entstehung der Papilla fungiformis soll beim Menschen nach *Hellman* so vor sich gehen, «dass mit grosser Wahrscheinlichkeit erst der Nerv bis zum Epithel vordringt, worauf sich an dieser Stelle eine Geschmackzwiebel zu differenzieren beginnt. Danach entsteht eine Ausbuchtung des Epithels, teils auf Grund der eigenen Grösse der Geschmackzwiebelbildung, teils auf Grund des Vordringens der Nerven, wodurch

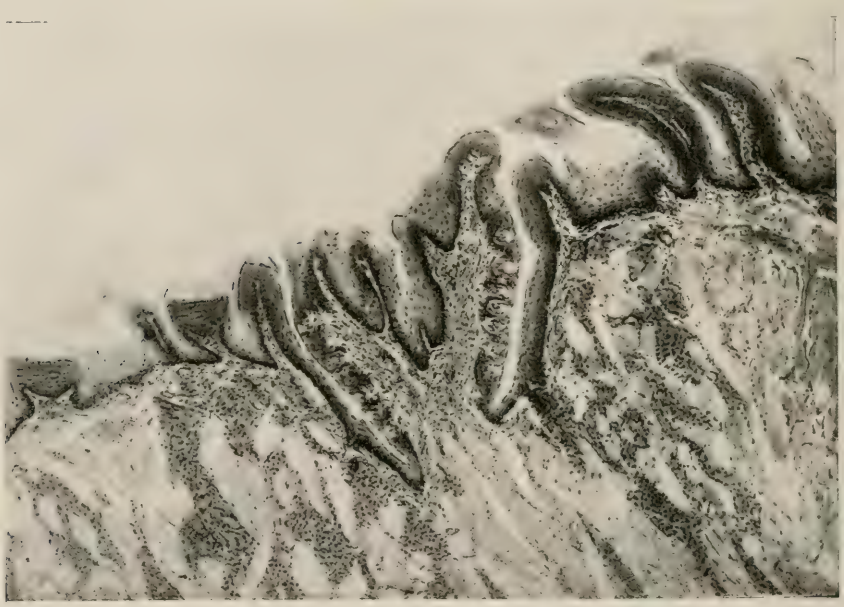


Fig. 4.

die Geschmackzwiebelanlage und die ihm zunächst liegenden Epithelzellen über das allgemeine Niveau des Epithels vorgepresst werden». «Die weitere Ausbildung der Papilla fungiformis geschieht nach ihrer Anlage in der Weise, dass wahrscheinlich durch das Vordringen des Nerven die Geschmackzwiebel zusammen mit den sie umgebenden Epithelzellen immer weiter über das allgemeine Niveau des Zungenepithels vorgepresst wird, wodurch eine immer deutlichere Papillenbildung entsteht. Das Epithel liegt dem Nerven zuerst unmittelbar auf, wird aber bald von ihm durch Entwicklung von Bindegewebe zwischen Nerv und Epithel geschieden. Die Papilla bekommt dadurch immer mehr eine halbkugelige oder konische Form. Eine Epitheleinwachsung rings um den Basalteil der Pa-

pilla grenzt diese erst ab und vollendet sodann durch die Ausbildung eines Wallgrabens ihre Gestaltung.»

Hellman illustriert seine oben kurz zitierten Darstellungen von menschlichen Embryonen mit Mikrophotographien, die er doch verdeutlicht durch beigefügte Zeichnungen.

Nach *Hellmans* Darstellung soll also die Papillenbildung der Papilla fungiformis bei ihrem ersten Hervortreten durch eine emporwachsende und immer dicker und höher werdende Nervenkeule, zu der später Bindegewebe sich zufügt, hervorgebracht werden. An der ersten Kontaktstelle des Nervens mit der Lamina epithelialis tritt ein Geschmackknospen auf, also entsprechend dem Wipfel der künftigen Papille.

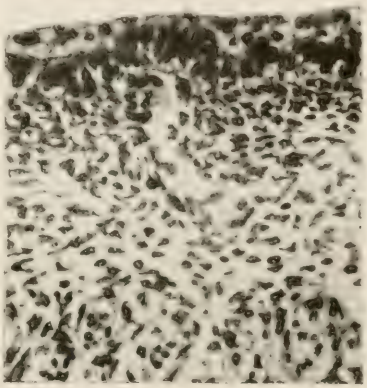


Fig. 5.

Die erste Anlage der Papilla fungiformis beim Menschen als auch bei verschiedenen anderen Säugetieren ist mir selbst schon durch eigene Erfahrungen gut bekannt und betrefflich der Verhältnisse bei menschlichen Embryonen fallen meine Befunde mit denjenigen von *Hellman* ziemlich genau zusammen.

An einem seriengeschnittenen und vorzüglich konservierten menschlichen Embryo von 40 mm Länge habe ich besonders deutlich beobachtet die in die Richtung gegen die Lamina epithelialis der Zunge emporwachsenden peripheren knötchen- oder eher keulenförmigen Nervenzweige und im Zusammenhange hiermit die Transformation des entsprechenden Epithels zu einer Geschmackknospen- ähnlichen Bildung. Obwohl ich ebensowenig als *Hellman* das Hineindringen etwaiger Nervenendzweige in das Epithel habe wahrnehmen können, so möchte ich doch annehmen, dass die Umformung des geschichteten Epithels zu einer neuroepithelähnlichen Gestaltung in kausalem Zusammenhange mit intraepithelialen Nervenenden stehen mag. Diese Beurteilung basiere ich teilweise auf früheren direkten Erfahrungen anderer Forscher betrefflich der Histogenese gewisser Sinnesoberflächen. In Fig. 5 gebe ich die erste Anlage einer Papilla fungiformis des genannten menschlichen Embryos

wieder. Man sieht deutlich den hellen aufsteigenden und das Epithel ereichenden Nervenstamm, sowie die Geschmackknospen- ähnliche entsprechende Epithelveränderung. Die drei folgenden Abbildungen (Fig. 6, 7, 8) illustrieren die zunächst folgenden Perioden in der Histogenese der Papille. Sie zeigen wie der Nervenstamm immer dicker wird, wobei die Papille in die Höhe steigt. In Fig. 8 ist es wohl auch deutlich zu sehen, wie das zunächst umgebende Epithel verdickt wird und unten wächst. An dem Wipfel der Papilla ist stets eine Geschmackknospen-ähnliche Bildung zu sehen. Diese Papilleanlagen liegen vor der Linea terminalis (und vor allem vor dem Foramen coeçum), längs den Rändern und innerhalb des Mittfeldes des Dorsum linguæ. In der Richtung gegen Apex linguæ sind die Papillenanlagen am wenigsten ausgebildet, was wohl damit zusammenhängen dürfte, dass die Zunge in apikaler Richtung wächst.

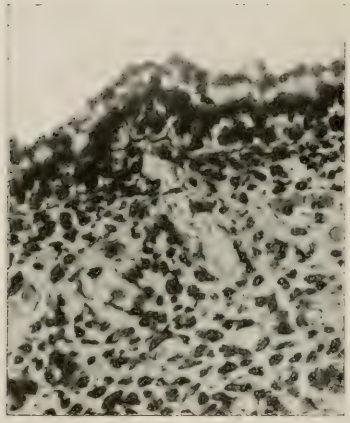


Fig. 6.

In späteren Entwicklungsstadien nehmen dagegen die vorderen Papillenanlagen sehr bedeutend zu und erreichen bei einem menschlichen Foetus von 80 mm Länge ungefähr denselben Umfang als innerhalb des hinteren Teils des Zungenrückens. Bei einem menschlichen Foetus von 5,5 cm Länge findet man vor dem Foramen coeçum und der Linea terminalis auffallend grosse helle Papillenanlagen von dem Aussehen, das die Figg. 9 und 10 zeigen. Diese Papilleanlagen sind auffallend ähnlich den oben demonstrierten, aber viel grösser. Die angehörigen Nervenkeulen sind weit breiter, auch sind apikale Geschmackknospen- ähnliche epitheliale Bildungen nicht mit Sicherheit zu sehen. Ich komme weiter unten zu diesen beiden Bildern zurück.

Die Nerven, die sich den fraglichen Papilleanlagen anschliessen, zeigen an durch Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten eine auffallend hellrose Farbe. An den vorgelegten Mikrophotographien treten dieselben Nervenenden—wie schon oben gesagt—durch ihr helles Aussehen hervor. Dass besonders in der Gegend der stärksten Entwicklung der Papillen —also vor dem Foramen coeçum und der Linea terminalis—in der Tat

eine sehr lebhafte Proliferation der epithelialen Deckschichtzellen vorhanden war, zeigte sich offenbar durch die verschieden gestalteten Zelleninseln an der Oberfläche des Epithels. Bekanntlich begegnet man ähnlichen Proliferationsherden an den Stellen der Lamina epithelialis, wo die regsten Differenzierungsprozesse vorhanden sind.

Bei meiner ersten persönlichen Erfahrung von der Entwicklung der fraglichen Papillenform schien es mir zugleich auffallend, welche grosse morphologische Ähnlichkeit in der Tat obwaltet zwischen diesen embryo-

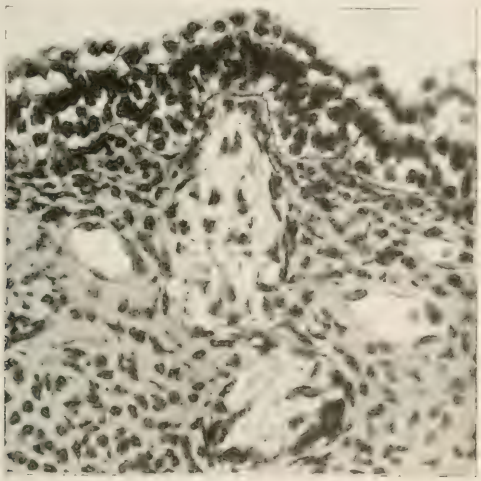


Fig. 7.

nalen Papillentypus und die definitive Papilla gustatoria der niederen Wirbeltiere (Fig. 2). Es ist ja für die Papilla fungiformis der Säuger, welche Papilla, als die phylogenetisch älteste Zungenpapille, auch zuerst angelegt wird—, auszeichnend, dass sie im grossen und ganzen keine wesentlichen Veränderungen während des Foetallebens untergeht, obwohl sie immer mehr vergrössert und verlängert wird, während sie auch gleichzeitig aus der Tunica propria immer mehr Bindegewebe bekommt. Nervenfasern setzen ihren Stiel hindurch und die Geschmacknospen behalten ihre Lage an derer Wipfel noch bei der Geburt des Kindes und an gewissen Säugern auch späterhin.

Es ist in vorliegendem Zusammenhange nicht ohne Interesse, an Entwicklungsbildern von Vespertilioembryonen hinzuweisen, wo die früheste Anlage der Papilla fungiformis ausserordentlich leicht beo-

bachtbar sind und auch sehr leicht zu scheiden sind von der ersten Entstehung der Papilla filiformis und zwar teils durch die angehöri-

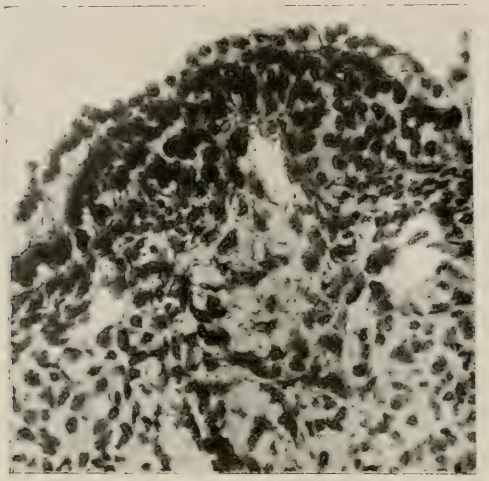


Fig. 8.

gen Nervenkeulen, teils und vor allem durch die typische Gestaltung der Lamina epithelialis über die Wölbung der Anlage. Das Epithel erbietet in weit mehr hervortretendem Grade als beim Menschen eine

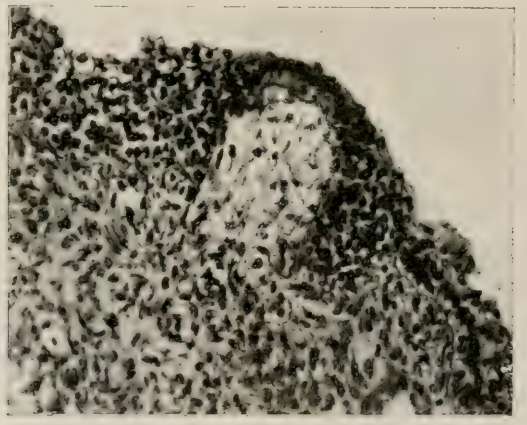


Fig. 9.

neuroepitheliale Transformation des regionären Epithels, — mit hohen zylindrischen und dünnen Zellen und ausgezogenen, chromatin-

reichen Kernen. In Fig. 11 habe ich ein Mikrophotogramm solcher ersten Anlagen der Papilla fungiformis vorgelegt. Zwischen diese Anlagen treten Anlagen der Papilla filiformis hervor.

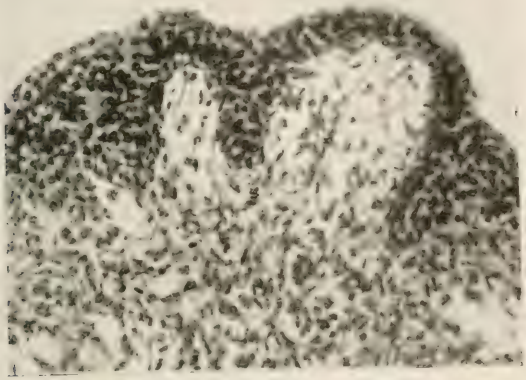


Fig. 10.

Wenn mann die vollentwickelten Papilla circumvallata und foliata mit der Papilla fungiformis verglicht (S. Fig. 4, rechts Papilla fungiformis, in der Mitte eine Papilla circumvallata), so muss man wohl gestehen, dass man wenige Anhaltspunkte für die Meinung haben könnte,

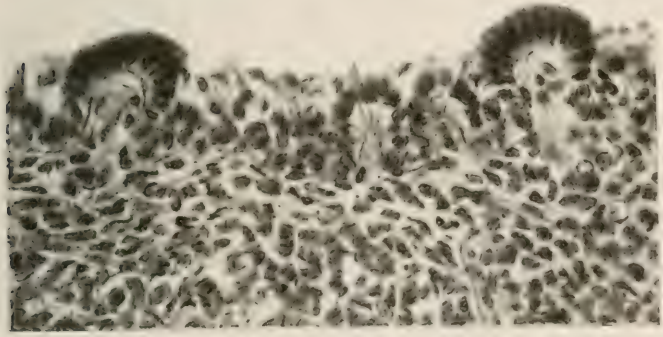


Fig. 11.

dass die erste Anlage der zwei erstgenannten Papillenalagen sich in ähnlicher Weise entwickeln könnte als die Papilla fungiformis; und doch haben mehrere Autoren eine Auffassung in solcher Richtung ausgespro-

chen, wie z. B. *Haller* und *Kunze*. Zuletzt, in der allerletzten Zeit, haben wir indessen durch die oben zitierte Arbeit von *Hellman* Tatsachen kennen gelernt, welche die Entscheidung der Frage nach der gegenseitigen histogenetischen Stellung der genannten Papillegruppen zu einander eher erschwierigen als erleichtern. Bekanntlich sind wir früher durch die Untersuchungen von *Gråberg* über die initialen Entwicklungsperioden der Papilla circumvallata orientiert, und man hatte sich ja den Darstellungen dieses Autors ganz allgemein angeschlossen. Durch die neuen Untersuchungen von *Hellman* sowie auch, und vor allem durch meine eigenen Erfahrungen von menschlichen Embryonen bin ich nunmehr nicht davon überzeugt, dass *Gråberg* durchaus recht haben könnte. Besonders *Gråbergs* Meinung von einem initialen Epitelleistchen, aus dem die annularen, in die Tunica propria einschneidenden Epithelsprossungen ausgehen sollten, muss ich als ziemlich sicher unrichtig bezeichnen.

Hellman sagt betrefflich der Anlage der Papilla circumvallata u. a. folgendes: «Die Anlage der Papilla circumvallata geht in der Weise vor sich, dass Nervenzweige von den Nn. glossopharyngei gegen das Epithel zu vorwachsen, in Kontakt mit diesem treten und kleine knospenförmige Bildungen aussenden, welche das Epithel ausbuchten. Die weitere Ausbildung geschieht in erster Linie dadurch, dass diese Nervenknospen immer weiter und weiter gegen das Epithel zu vordringen, wobei sie dieses vor sich herschieben, wodurch die Ausbuchtung, die «Papillenbildung», immer mehr hervortritt. Gleichzeitig werden die Nervenknospen immer grösser, trennen sich immer mehr von dem Nervenzweig durch Ausbildung einer kurzen Halspartie und erhalten allmählich eine ovale bis runde Form.» In späteren Entwicklungsstadien, sagt *Hellman* weiter, «kommt noch ein Umstand dazu, welcher bewirkt, dass alle Nervenkeulen allmählich vollständig vom Epithel umgeschlossen werden. Man findet nämlich hier rings um einen Teil derselben den Anfang eines Herabwachsen des Epithels. Eine solide Epithelleiste schiebt sich herab, dicht an die Nervenkeule angeschlossen, und erreicht allmählich den Keulenhals, den sie dicht umschliesst. In anderen Fällen sieht man keine solche Epitheleinwachsung, die Keule scheint schon durch ihre Ausbuchtung des Epithels einen vollständigen Überzug erhalten zu haben». —«Die Epitheleinwachsung hat mit der ersten Ausbildung der Papille nichts zu tun, sondern ist eine sekundäre Erscheinung in einer späteren Entwicklungsstufe der Papille.»

Der Leser dieser Zeilen kann sicherlich sich selbst aus den oben gegebenen Zitaten ein Urteil darüber bilden, ob nicht meine Auffassung richtig sein mag, das *Hellman* in der Tat die erste Anlage der Papilla fungiformis und der Papilla circumvallata als principiell und generell ziemlich übereinstimmend dargestellt hat: dass für beide Papilleformen das entwicklungserweckende Moment das Emporwachsen eines peripheren Nerven ist, der infolge seiner Schwellung das Epithel vor sich treibt.

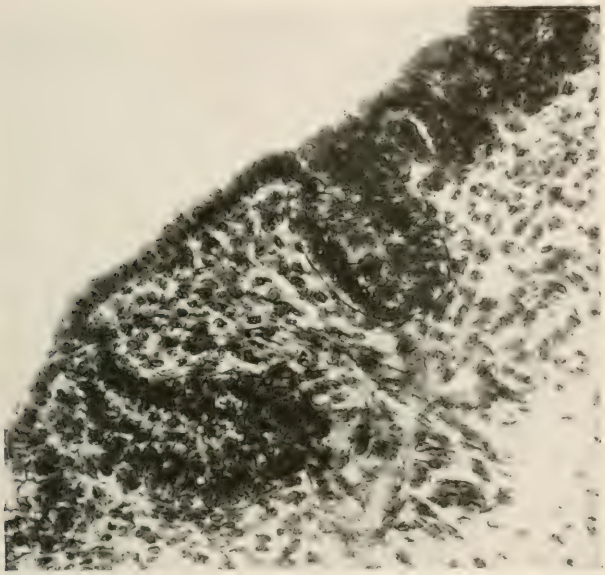


Fig. 12.

Nur spricht *Hellman* nicht von konstant vorhandenen Geschmackknospen an den Wipfeln der Hervorragungen, obwohl er sagt, dass er hin und wieder solche beobachtet hat. Für mich wenigstens muss es einige Verwirrung hervorrufen, dass *Helman* in einem Nachtrag zu seiner oben zitierten Arbeit besonders pointiert, dass die erste Entwicklung in der Tat wesentlich verschieden sein mag. Er sagt u. a. «Ich will nur kurz wiederholen, dass bei der Anlage der Pap. circumvallata der Nerv sich keulenförmig vergrössert und das Epithel ausbuchtet. Die ganze Ausbuchtung (die Vallatapapilla) wird dadurch von Nervengewebe ausgefüllt; Geschmackzwiebeln treten meistens in mehreren, wenn auch nicht immer durch die hier in der Regel ungünstige Schnittrichtung deutlich hervor-

tretenden Exemplaren innerhalb der Epithelausbuchtung auf. *Bei der Anlage der Pap. fungiformis degegen tritt zuerst eine einzige Geschmackzwiebel auf, zu welcher bald eine kleine Nervenfaser verfolgt werden kann;* darauf wird die Geschmackzwiebel nach vorne gedrängt, wobei sie das in der Nähe liegende Epithel mitzieht, so dass eine kleine Papille entsteht. *Eine Keulenbildung des Nerven entsteht niemals,* nicht einmal bei den grössten Pap. fungiformis». *Hellman* will also in seinem Nachtrag besonders hervorheben, dass bei der Histogenese der Pap. fungiformis sich

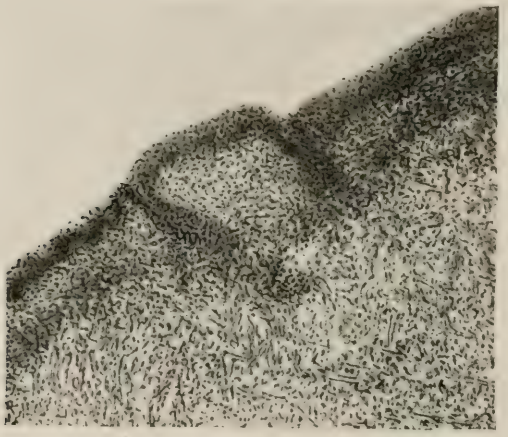


Fig. 13.

die Geschmackknospe zuerst entwickelt und sodann kommt die periphere Nervenkeule. Abgesehen davon, dass *Hellman* in dem Haupttext seiner Arbeit das gerade Entgegengesetzte hervorhebt, glaube ich, dass seine nachträglich vorgelegte Meinung völlig unrichtig ist. Obwohl meine Mikrophotogramme Figg. 5-8 nicht unwesentlich deutlicher sind als die von *Hellman* publizierten, so stellen sie doch offenbar dieselben Dinge dar. Die zwei ersten stammen von dem vorderen Teil der Zunge, die beiden letzteren von der Partie vor dem Foramen coeçum. Sie stellen verschiedene Stadien dar in der Entwicklung der Papilla fungiformis. Sollten nun die beiden letzteren infolge ihrer Orientierung an der Zunge in der Tat Papilla circumvallata angehören, so sollte gar keine Verschiedenheit existieren in der Entwicklung der beiden Arten von Geschmackpapillen.—An der Stelle der Papille Figg. 7 und 8 findet man indessen n späteren Entwicklungsstadien (5,5 cm Embryolänge) Papilleanlagen

von dem Aussehen der Figg. 9 und 10. Stellen diese Bildungen nun wahre Anlagen der Papilla circumvallata dar oder nicht ? Ja, wenn man dieselben mit den Papilleanlagen der Figg. 7 und 8 zusammenstellt, so könnte man dieselben entweder mehr fortgeschrittene Anlagen von riesigen Papille fungiformis (die Geschmackknospen sind doch schwierig zu

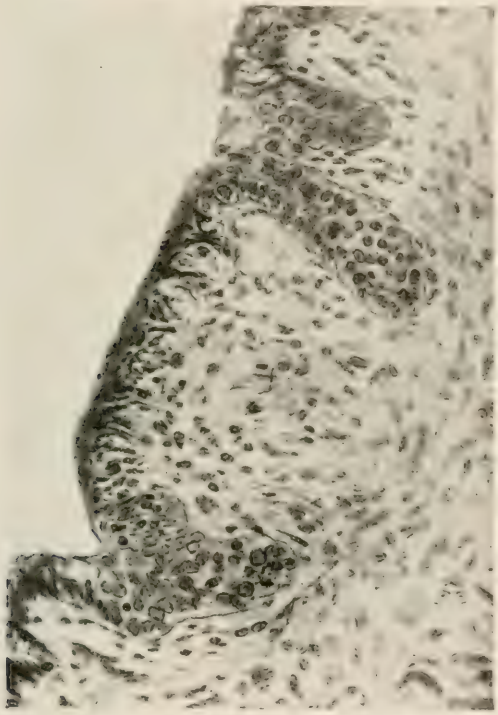


Fig. 14.

sehen) oder von Anlagen zu Papilla circumvallata bezeichnen. Zuerst glaubte ich in der Tat, dass aus diesen groben Papillenanlagen Papilla fungiformis endlich hervorgehen sollte. Die weitere Erfahrung, die ich in der spätesten Zeit gewonnen habe von einem menschlichen 9,5 cm langen Embryo, wobei ich aus völlig identischen Papilleanlagen die Herabwachsung von Drüsenanlagen aus dem tiefen Rande der soliden umgebenden Epithelleistchen beobachtete, gleichzeitig als die Oberfläche der Papillen mit zahlreichen Geschmackknospen ausgestattet waren, macht es mir aber offenbar, dass die Bildungen Figg. 9 und 10 in der Tat Anlagen für

die Papilla circumvallata darstellen müssen. Die erste Entwicklung der letztgenannten Papillen sollte sich also beim Menschen wirklich verhalten, wie es *Hellman* als der erste nachgewiesen hatte; und so wäre auch die Meinung richtig, die *Haller* und *Kunze* zuerst ausgesprochen haben, dass die Papilla circumvallata eigentlich ihre Herkunft in den Papilla fungiformis wurzeln sollte. Es wäre leicht im Anschluss zu einer solchen Vor-

Fig. 15.

stellung die weitere Entwicklung der Papilla circumvallata, vorbei der Papilla fungiformis, zu verstehen.

Wenn ich mich also zu meinen gewonnenen Erfahrungen an menschlichen Embryonen beschränkte, so wäre ich ziemlich sicher an der Richtigkeit der *Hellman*'schen Darstellung von der Entwicklungsart der Papilla circumvallata. Wenn ich aber die Entwicklungsbilder an Embryonen anderer Säugetiere durchmustere, so werde ich wieder etwas bedenklich.

Ich habe oben einige Schnitte von den Anfängen der Pap. fungiformis bei Vespertilioembryonen demonstriert. Wenn man nun weiter die Anlage der Papilla circumvallata derselben Tierspecies von derselben Brut und bei derselben Behandlung und Vergrösserung untersucht, so tritt die—wie man wohl meinen muss—erste Entstehung dieser Papil-

le mit einem allgemeinen Aussehen hervor, wie sie vorher besonders von *Gräüberg* beschrieben und abgebildet wurde. Die Papilleanlage Figur 12; rechts in dem Bilde die Anlagen der Pap. filiformis) hat relatif sehr grosse Dimensionen (vergleiche die gleichen Arten Papillenanlagen, fig. 11!) und ist ausgezeichnet durch die Einwachsung einer epithelialen ringförmigen Lamelle in die unterliegende Tunica pro-

Fig. 16.

pria nebst einer völligen Abwesenheit von einer Tendenz zur Entwicklung eines Neuroepithels und ohne einer nachweisbaren speziell gefärbten Nervenkeule, wie man solche an den Anlagen der Pap. fungiformis desselben Materials doch so auffallend deutlich wahrnehmen kann [1]. Bei anderen Säugerembryonen, wie beim Kaninchen, dürfen auch ähnliche initiale Entwicklungsverhältnisse vorliegen. Fig. 13 zeigt ein Bild von einem Kaninchenembryo, das in jeder Hinsicht dieselben Merkmale besitzt, wie dasselbe von Vespertilio. Fig. 14 gibt ein späteres Ent-

[1] Es mag hier vielleicht bemerkt werden, dass die fraglichen Vespertilioembryonen lebend konserviert wurden. Dagegen ist es wohl selten, dass man frühzeitige menschliche Embryonen lebenswarm konservieren kann.

wicklungsstadium von Papilla circumvallata derselben Tierspecies wieder. Hier ist die freie Oberfläche schon mit zahlreichen Geschmackknospen versehen, während die versenkte Epithellamelle noch kompakt ist und auch noch ohne Drüsenanlagen. Bekanntlich gehen die oberflächlichen Geschmackknospen, seitdem die versenkten Epithellamellen sich zuerzt ausgehöhlt haben und neue definitive Geschmackknospen in den inneren Wänden des Grabens entstanden sind, zu Grunde.

Meine Erfahrung von den seltsamen strukturellen Verhältnissen, die man innerhalb des Foramen coeçum menschlicher Foeten bekommen kann, scheint mir auch betrefflich des principiellen Baues der Papilla circumvallata eher zu Gunsten der Auffassung von versenkten Epithelrinnen, als von über das Niveau des Epithels aufsteigenden Papillen, zu sprechen. Fig. 15 zeigt einen Schnitt durch das Foramen coeçum eines menschlichen 8-monatlichen Foetus. Von dem Hauptlumen dringen rinneförmige Schläuche in die umgebende Tunica propria herein. Die Wände dieser Schläuche tragen zahlreiche Serien von Geschmackknospen, und von dem Boden derselben werden Glandulæ gustatoriæ reichlich entwickelt.

Können nun endlich die Erfahrungen von der Entstehung der Papilla foliata, die ja prinzipiell mit der Papilla circumvallata übereinstimmt, die Vorstellungen befestigen, die aus den Befunden *Hellmans* betrefflich der Anlage der letztgenannten Papillen vielleicht gezogen werden könnten? Wir hören zuerst, was *Hellman* selbst in dieser Hinsicht zu berichten hat. «Die Anlage der Pap. foliata—besteht in einer Ausbildung von leistenförmigen Epitheleinsenkungen in das Stratum proprium. Bei der späteren Entwicklung treten im Anschluss an denselben Furchen an der Oberfläche der Zunge auf.»—«Nur in einem späten Stadium wurden *ein paar* (!) vereinzelte Geschmackzwiebelanlagen angetroffen.» — Meine Fig. 16 zeigt einen Schnitt durch eine Papilla foliata von demselben 8-monatlichen menschlichen Foetus, wie in Fig. 15. Die «Papilla» stellt einen einfachen Graben der Zungenschleimhaut dar, dessen beide Wände mit zahlreichen Reihen von Geschmackknospen ausgestattet sind und aus dessen Boden mehrere Glandulæ gustatoriæ hervorsprossen. Prinzipiell hängen also die Papilla foliata und circumvallata zusammen; aber die erste Anlage der Papilla foliata ist nach *Hellmans* eigener Meinung von derjenigen der Papilla circumvallata grundverschieden. Für *Hellman* scheint das Verhalten eine gewisse Bedingung dieser Entwicklungsverschieden-

heit zu sein, dass die Papilla foliata beim Menschen rudimentäre Organe sein sollen.

Wie soll ich nun das eigentümliche Verhalten erklären können, dass meine Befunde von den ersten Anlagen der Papilla circumvallata bei menschlichen Embryonen wirklich mit denjenigen verglichen werden können, die *Hellman* vorgelegt hat und wodurch ein gewissermassen

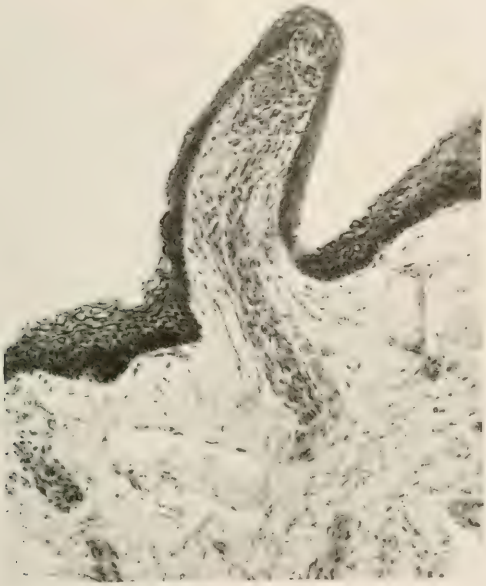


Fig. 17.

genetischer Zusammenhang sich mit der phylogenetisch älteren Papilla fungiformis offenbaren sollte, während—soweit ich wenigstens bis auf Weiteres sehen kann—dieselben Anlagen an anderen Säugerembryonen zunächst mit den Darstellungen *Gråbergs* übereinstimmen? Die *Gråberg*'schen Erfahrungen harmonieren am besten mit der augenscheinlich gemeinsamen prinzipiellen Organisation der Pap. foliata und der Pap. circumvallata sowie auch mit der unzweideutigen Entwicklungsart der erstgenannten Papillen.

Für meine eigene Vorstellung kann ich diese schwierige Frage gegenwärtig in keiner anderen Weise entscheiden, als dass beim Menschen die Entwicklung der Pap. circumvallata gewissermassen, und zwar in den frühesten Fasen, nach einer anderen Linie geht als bei anderen Säugern,

während doch das Endresultat der Entwicklung für alle Säuger in einer mehr einheitlichen definitiven Organisation ausmündet. Doch mag ich daran erinnern, dass die Orientierung sowie auch die allgemeine Form der fraglichen Papillen bei weitem nicht für alle Säugetieren durchaus dieselben sind. Schon die Papilla circumvallata, die ich in dem vorliegenden Zusammenhange demonstriert habe (Fig. 4, von Talpa)

Fig. 18.

zeigt ja viele wesentliche Merkmale, die für dieselbe Papilleform beim Menschen fremd sind. Die Papilla circumvallata gehört ja ausschliesslich den Säugetieren an, ist also ein junges Organ. Schon aus diesem Grunde könnte man sich ja denken, dass eben beim Menschen, bei dem in höherem Grade als bei anderen die im Dienste des Instinktlebens stehenden Organe nicht besonders hoch resp. regressiv entwickelt sind, auch das fragliche Organ bei seiner Entwicklung primitivere Verhältnisse zeigen könnte. Meine eben angedeutete Betrachtungsweise von vielleicht nicht mit einander ganz zusammenfallenden Entwicklungslinien der fraglichen Papillen bei verschiedenen Säugerspecies erbietet ja in der Tat für die Embryologie kein fremdartiges. Wie oft benutzt nicht die Natur für die die existieren-

den Bedingungen bei einer gewissen Tierform zweckmässigen Entwicklungswege, um ein ontogenetisches Endresultat zu gewinnen, das sie bei anderen Tierformen auf anderen mehr oder weniger abweichenden Wegen auch hat erreichen können?

So weit also meine Erfahrungen bisher reichen, kenne ich keine Tierform mehr als den Mensch, wo die Papilla circumvallata bei ihrer ersten Anlage viel Gemeinsames hat mit der Anlage der Papilla fungiformis. In vollem Reifungszustande hat dieselbe Papilla nur sehr wenig Gemeinsames mit der Papilla fungiformis, ähnelt aber in ihren prinzipiellen Zügen vielmehr durchaus der Papilla foliata, die beim Menschen von Anfang an sich in ganz anderer Weise entwickelt.

In vollentwickeltem Zustande representieren jedenfalls sowohl die Pap. circumvallata als Pap. foliata bei sämtlichen Säugern die höchste Differenzierung des peripheren Geschmackorganes. Es ist auch recht natürlich anzunehmen, dass man bei etwaigen Säugetierspezies während der Entwicklung der Papilla circumvallata gewisse Anklänge an den historisch ältesten Geschmackorganen, den Papillæ fungiformes, wiederfinden könnte.

Endlich sei es mir gestattet, in Fig. 18 ein Bild vorzulegen, das von dem oberflächlichen Teil einer Papilla circumvallata herstammt. Bekanntlich und wie ich übrigens schon oben angedeutet habe, verschwinden immer mehr die oberflächlichen Geschmackknospen der genannten Papilla, während die inneren Wände des umschliessenden Wallgrabes mit zahlreichen Reihen von definitiven Geschmackbechern ausgestattet werden. Die fragliche Abbildung zeigt, wie die Knospen eliminiert werden können. Die Zellen der letzteren werden nämlich getrübt und degenerieren, während gleichzeitig Blutgefässe in die Knospenräume hineindringen. Hierduch können die Knospen durch Tunica-propria-papillen ersetzt werden.

Stockholm Anfang Februar 1922.

Resumen.

Los órganos sensitivos periféricos de los vertebrados han experimentado un continuo desarrollo y especialización en la filogenia. El «sentido químico» de la piel de los animales acuáticos se relaciona con las terminaciones libres del epidermis y sirve para los reflejos defensivos, en tanto que el especializado y adscrito a reflejos nutritivos se halla en los botones gustativos. En los teleosteos hay botones formados por simples engrosamientos del epitelio y otros en combinación con papilas, siempre buscando un más íntimo contacto con los alimentos. En las papilas fungiformes del hombre, por regla general, han desaparecido los botones gustativos. En los mamíferos se disponen en series o en las paredes de surcos.

Para la comprensión de la filogenia, resulta más fructífera una investigación de la ontogenia. Las papilas fungiformes, según sus observaciones concordantes con las de Hellman, se forman por la llegada del nervio al epitelio y producción posterior de una cebolla epitelial cada vez más saliente por penetración del nervio y por engrosamiento, originándose una papila, en la que más tarde el conectivo separa el nervio del epitelio; después, la papila se torna hemisférica o cónica y el epitelio se deprime, en torno de la base, formando una fosa lateral. Es chocante la semejanza entre la papila fungiforme embrionaria y la papila gustatoria completamente desarrollada de los vertebrados, demostrándose que es la más primitiva.

En la formación de las papilas circumvallata y folliata, discrepa de Hellman, para quien tendrían un principio semejante al de la fungiforme; en el hombre, hay algún parecido; pero en los mamíferos (Vespertilio) la discrepancia es manifiesta, concordando con lo descrito por Grauberg; el germen papilar tiene grandes dimensiones y se distingue por una invaginación del epitelio en forma de lámina anular, al par que por la tendencia a no formar neuroepitelios ni mazas nerviosas. El diferente comportamiento en el hombre y mamíferos se debería a que en aquél, por el menor desarrollo de las funciones reflejas, las papilas circumvallatas quedarían en estado embrionario, en tanto que en los mamíferos alcanzarían un mayor desarrollo.

ADHESIÓN DEL PROF. JOHNSTON

Dear Professor Tello:

It would give me great pleasure to contribute an article to the memorial volume in honor of Professor Ramón y Cajal. However, owing to my absence from home, your letter inviting a contribution did not reach me until a few days before the date set for receiving such contributions.

The work upon which I am at present engaged is in a field in which Professor Ramón y Cajal has made notable contributions, namely the morphology and evolution of the cerebral hemispheres. His example of scientific industry and enterprise, his accuracy of observation and clearness in interpretation have been a constant source of inspiration to me.

It is fitting to mention some of the problems which the writer is trying to solve, since the pursuit of these problems has been largely due to the early influence of the brilliant researches of Professor Ramón y Cajal. The origin of the medial and lateral parts of the caudate nucleus and the significance of the stria terminalis; the phylogenetic origin and significance of the diagonal band of Broca and the anterior perforate space; the source and functional relations of the parts of the lobus pyriformis; the history of the primary nuclei of the amygdaloid complex and the source and function of the later additions of new nuclei; the primitive segmental relations of the fore brain in the vertebrate head, the evolution of the hippocampus and general pallium and the general form-evolution of the cerebral hemispheres; the factors of environment and habits which have determined the functional relationships and the morphological development of the parts of the fore brain.

Since it is not possible under present circumstances to put any part of this into suitable form for publication in the memorial volume, I beg leave to express in this way the highest esteem for Professor Ramón y Cajal, my appreciation of his great contributions to science, and my feeling of indebtedness to his work.

J. B. Johnston.

Scripps Institution for Biological Research, La Jolla, California, March 2, 1922.

LA STRUCTURE DU SYSTÈME NERVEUX DES ACTINIES. LEUR MÉCANISME NEURO-MUSCULAIRE

PAR

J. HAVET

DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN

L'étude du système nerveux des actinies présente un certain intérêt, à cause de la structure très simple du tissu nerveux qu'on y observe, et aussi à cause de la facilité qu'on trouve à faire des expériences physiologiques de contrôle, sur ces animaux qu'on peut avoir en abondance et qui se laissent facilement manipuler.

En 1879, les frères Hertwig signalaient la présence de cellules nerveuses dans les parois du corps des actinies. Les méthodes de macération, de dissociation donnèrent entre leurs mains habiles tout ce qu'elles purent donner.

Avant eux, le plus grand désaccord régnait parmi les histologistes au sujet de l'existence de cellules nerveuses propres, nettement différenciés, dans les divers feuillets des cœlentérés.

Kleinenberg, Eimer, Chun, Milne, Edwards, Blainville, Quatrefages, Stoliczka, Duncan, Schneider, Kölliker, etc., avaient à ce sujet les opinions les plus diverses.

Heider, qui dès 1877 jusqu'en 1899 fit paraître une série de travaux sur les cœlentérés, et sur les actinies en particulier, recherchait de nouvelles preuves concernant l'existence de cellules neuro-musculaires, chez ces animaux. L'opinion de Kleinenberg, qu'une seule et même cellule représente à la fois la cellule nerveuse et la cellule musculaire, fut renversée grâce au travail des Hertwig. Cellules nerveuses et cellules musculaires sont parfaitement distinctes dans l'ectoderme des actinies; c'est ce qui ressort clairement de leur étude longue et minutieuse.

Les cellules musculaires forment la plus grande partie de l'endoderme, d'après ces auteurs. Mais ils ne signalent pas la présence de cellules ner-

veuses dans cette couche, où elles existent cependant, en si grand nombre. Le pied des actinies serait très pauvre en cellules nerveuses d'après eux. C'est cependant au niveau du pied, dans la partie ectodermique, qu'existent les cellules sensitives les plus volumineuses et les plus ramifiées.

Si l'on compare les figures du travail des Hertwig, avec celles du travail plus récent de Manuel Sánchez y Sánchez [1], on se demande si les plexus nerveux que les Hertwig décrivent dans le mésoderme, ne sont pas uniquement, ou pour la plus grande partie, des plexus formés par des fibrilles de tissu conjonctif. Quoiqu'il en soit, leur travail «Die Actinien», paru dans *Ienaische Zeitschrift für Naturwiss.*, Bd. 13-14, fait époque dans l'étude des actinies, et c'est ce travail que consultent tous ceux qui s'occupent de cette étude.

En 1895 Faurot fit paraître une étude sur les actinies, dans les archives du zoologie expérimentale. C'est une étude sur l'anatomie, l'histologie et le développement de ces animaux.

On y chercherait en vain la moindre donnés nouvelle sur la structure du système nerveux. Elle est sous ce rapport beaucoup moins importante que celle des Hertwig.

Pas plus que les Hertwig d'ailleurs, Faurot ne signale la présence de cellules nerveuses sensitives dans l'endoderme. Il n'a pas même pu confirmer le fait signalé par eux, d'une mince bande de fibrilles nerveuses située à la base de l'endoderme, que la plupart des observateurs avaient décrite depuis longtemps.

L'étude anatomique et embryologique de Faurot paraît, au contraire, très importante et d'une étendue considérable.

Dans le traité d'anatomie comparée de K. C. Schneider, paru en 1902, on retrouve tous les détails de structure contenus dans le travail de Hertwig de 1879.

L'auteur ne signale pas la présence de cellules nerveuses bipolaires *sensitives* au sein de l'endoderme, qui sont cependant si abondantes. Il observe un mince faisceau de fibrilles à la base de l'endoderme comme il en existe un à la base de l'ectoderme, parsemé de cellules assez volumineuses qu'il appelle cellules nerveuses.

En 1901, nous avons soumis, pour la première fois, des actinies à la méthode au chromate d'Ag, préconisée par Ramón y Cajal pour l'étude

[1] *Estudios sobre la histología de las actinias.* Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas. Madrid, tomo XVI, fasc. 2.°, 1918.

du système nerveux des vertébrés. On sait quels résultats remarquables on en a obtenu chez ces derniers.

Metridium Dianthus Ellis que l'on trouve en abondance sur les côtes de la mer du Nord, fût l'objet de notre étude.

De petits exemplaires de deux ou trois centimètres de hauteur sont laissés dans le liquide osmio-bichromate de K, durant 5 à 8 jours. Lavés rapidement dans l'eau distillée et mis ensuite dans une solution de nitrate d'argent à 0,75 % ou à 1 %, on les garde à l'abri de la lumière.

Après quelques jours, on fait des coupes de 10 à 20 μ, que l'on passe directement dans l'alcool absolu, pour les laver et les déshydrater. Le xylol les éclaircit et on les monte dans le damar.

On les recouvre d'une mince lamelle couvre-objet, afin de pouvoir faire l'observation à l'immersion, parce que les cellules nerveuses qu'il s'agit d'étudier sont très petites.

La méthode au bleu de méthylène en solution à un pour mille, dans l'eau physiologique, agissant sur les tissus frais durant 10 à 15 minutes, donne de bons résultats.

Les nématocytes notamment sont intensément colorés; les cellules nerveuses le sont moins. La méthode de coloration à l'hématoxyline au fer, met en évidence quelques détails de structure.

Nous prions les lecteurs désireux de prendre connaissance de notre travail paru en 1901, de consulter le tome XVIII, 2° fascicule de la revue: *la Cellule*. Notre «Contribution à l'étude du système nerveux des Actinies» apporte des faits nouveaux et intéressants au sujet du système nerveux des cœlentérés.

En 1903, Mr. Wolff a fait paraître un travail important dans la Revue: *Zeitschrift für Algemeine Physiologie*, «Das nervensystem der polypoïden Hydrozoa und Scyphozoa».

La «littérature» y est donnée *in extenso*, depuis 1842.

L'auteur a employé les méthodes au chromate d'argent et au bleu de méthylène.

Il confirme quelques conclusions de notre travail paru plusieurs années auparavant, mais dont il semble n'avoir pas eu connaissance.

Les imprégnations qu'il a obtenues ne paraissent pas avoir été aussi nettes, aussi complètes que les nôtres. Les remarques suivantes en apportent la preuve. Il met en évidence un faisceau de fines fibrilles impregnées

par le chromate d'argent, à la base de l'endoderme des tentacules. Hertwig l'avait déjà signalé d'ailleurs.

Nous avons montré de plus l'existence de cellules nerveuses bipolaires, semblables à celles de l'ectoderme qui sont en rapport avec ce faisceau de fines fibrilles parfaitement imprégnées par le chromate d'argent.

Hertwig n'a pas trouvé d'éléments nerveux dans l'endoderme des parois buccales.

Wolff regrette que des dépôts irréguliers se soient formés dans ses préparations, précisément au niveau de l'endoderme de cette partie de l'animal, ce qui l'empêche de donner son avis à ce sujet.

Nous pouvons affirmer l'existence d'éléments nerveux, de cellules nerveuses bipolaires et d'un faisceau de fibrilles nerveuses, comme on en trouve dans l'ectoderme, des parois buccales.

Wolff signale dans les muscles des terminaisons nerveuses sous forme d'épaississements, comme on en trouve chez les vertébrés et chez les invertébrés. Ces terminaisons nerveuses épaissies seraient une preuve de l'existence de fibres nerveuses motrices, qu'on n'a jamais signalée chez les Actinies.

Preuve bien insuffisante que celle-là.

Nous avons aussi observé dans nos préparations de nombreux épaississements semblables. La plupart proviennent d'une mauvaise fixation des fibrilles nerveuses. Ils rappellent l'état moniliforme des fibrilles nerveuses, que nous avons signalé et étudié jadis chez les vertébrés, et chez divers invertébrés dans un travail sur «l'état moniliforme» des cellules nerveuses.

La paroi du corps présente un ectoderme pauvre en éléments nerveux et en faisceaux de fibrilles nerveuses, d'après les Hertwig, qui ne signalent pas la présence de cellules nerveuses, dans l'endoderme. A part Appellöf et Carlgren, les divers auteurs qui ont étudié cette question sont du même avis.

Wolff a mis en évidence des cellules nerveuses bipolaires sensitives et un faisceau de fines fibrilles dans l'endoderme au moyen de la méthode au chromate d'argent. Nous l'avions fait avant lui, quelques années auparavant, en 1901, et d'une manière plus nette, grâce aux nombreuses et parfaites imprégnations que nous avons obtenues chez Metridium.

Au niveau du pied, aucune cellule nerveuse de l'ectoderme n'a été imprégnée par le chromate d'argent que l'auteur a employé chez Heliactis bellis.

Chez Metridium il y a dans l'ectoderme du pied, des cellules nerveuses bipolaires bien plus volumineuses que partout ailleurs. Elles présentent même des ramifications très fines et nombreuses qui se répandent dans la couche ectodermique. La surface ectodermique du pied est de cette manière plus sensible. Les moindres irritations y sont plus rapidement et plus intensément perçues, comme nous le verrons.

Wolff met en doute la présence de cellules nerveuses dans le mésoderme, que signalent Hickson et Asworth.

Des cellules nerveuses existent dans le mésoderme de toutes les parties de Metridium.

Nous les avons trouvées surtout volumineuses dans les parois buccales, à la base des tentacules.

Cet auteur croit à l'existence d'un centre nerveux primitif dans les parois buccales, où on trouverait une sorte d'anneau nerveux.

Comme nous l'avons constaté, il existe au niveau des parois buccales, des cellules nerveuses probablement motrices, plus volumineuses et peut-être un peu plus nombreuses qu'ailleurs, à la base des tentacules.

Considérer cette disposition un peu spéciale des éléments nerveux, comme l'indication d'une ébauche de centre nerveux, comme une ébauche de ganglion cérébroïde, c'est laisser un peu trop de jeu à l'imagination.

L'auteur figure des terminaisons nerveuses motrices; il conclue à l'existence des faisceaux de fibres motrices, sans rechercher quelle est leur origine, quelle est leur structure, comment on les distingue des faisceaux de fibrilles sensitives dont les cellules d'origine nous sont connues.

S'il existe des fibres motrices, elles n'existent que dans les faisceaux fibrillaires situés à la base de l'ectoderme et de l'endoderme des diverses parties de l'Actinie.

Nous avons signalé le long de ces faisceaux et dans leur épaisseur, une certaine quantité d'éléments arrondis, en rapport intime avec certaines fibrilles de ces faisceaux.

Les impressions reçues par les cellules bipolaires sensitives arriveraient aux éléments arrondis ovoïdes ou piriformes des faisceaux nerveux, qui les réfléchiraient, par les fibrilles nerveuses, sur les cellules musculaires, dont les corps sont en contact avec les fibrilles nerveuses et forment une grande partie de l'ectoderme et de l'endoderme. Ainsi s'expliqueraient les phénomènes de contraction de l'actinie, sous l'influence d'irritations

provoquées à la surface de l'ectoderme et de l'endoderme de diverses parties de l'actinie.

Peut-on donner aux petites cellules arrondies et à leurs prolongements le nom de cellules et de fibrilles motrices? Peut-être. Il nous semble bien cependant que l'acte réflexe très simple ici, se fait comme nous venons de l'indiquer. Il est complètement en rapport avec ce que nous connaissons.

Les grandes cellules observées dans le mésoderme et auxquelles nous avions donné le nom de cellules motrices, ne seraient en réalité, que des cellules commissurales, mettant en communication les faisceaux fibrillaires nerveux courant à la base des épithéliums ectodermiques et endodermiques.

En 1903, parut un travail de Nicol Kassianow. C'est une étude comparée du système nerveux des Octocorallia et des Hexacorallia.

Il y fait la critique de notre travail de 1901 et de celui de Wolff auquel il fait remarquer qu'il n'a pas pris connaissance de notre «Contribution à l'étude du système nerveux des Actinies».

Se basant sur l'opinion des Hertwig, il met en doute l'existence des cellules nerveuses observées par nous dans le mésoderme.

Des replis de l'ectoderme dans nos préparations, nous auraient trompé, et nous auraient fait prendre pour des cellules du mésoderme, des éléments nerveux qui en réalité se trouvent dans l'ectoderme.

Un autre auteur, Ashworth, serait tombé dans la même erreur, suivant Nicol Kassianow.

Un repli de l'ectoderme sous le mésoderme, peut être une cause d'erreur; elle est assez grossière cependant pour attirer l'attention de l'observateur le moins prévenu.

Elle se serait produite assez fréquemment, si l'on doit en juger par le nombre de nos observations. Nous la considérons comme sans valeur.

Il signale la concordance qui existe entre la grande sensibilité physiologique du pied de certains cœlentérés et la richesse en cellules bipolaires sensitives que nous y signalons, en particulier chez Métridium.

Il n'a pas trouvé dans les parois buccales, l'anneau nerveux, l'ébauche d'un organe nerveux central que Wolff signale et qu'il compare, sans raison aucune, à la moëlle épinière des vertébrés.

G. H. Parker a donné des études très intéressantes sur la structure des Actinies, la transmissions nerveuse, et le méchanisme neuromuscu-

laire chez ces animaux. L'une d'entr'elles a paru en 1916 [1], «The Structure of Metridium (actinoloba) Marginatus Milne-Edwards, with special Reference to its Neuro Muscular mechanism». Elle contient une bibliographie très complète de travaux sur la structure des Actinies, et surtout sur la structure de leur système nerveux.

G. H. Parker et E. G. Titus ont employé diverses méthodes modernes, celle au bleu de méthylène, celles de Bielschowsky, de Ranson, de Ramón y Cajal. Ils ont pu confirmer par l'emploi de la méthode de Golgi plusieurs des faits que nous avons signalés. «By the Golgi's method many of the results obtained by Havet were confirmed.»

Les auteurs américains ont inventé une nouvelle méthode, qu'ils ont employée dans cette étude de Métridium.

Elle nous paraît très compliquée.

Si nous devons la juger par les résultats consignés dans les dessins annexés au travail, il paraît évident que les efforts très louables des auteurs n'ont pas été suffisamment couronnés de succès.

Parker et Titus ont présenté quelques objections à certaines de nos conclusions.

«Havet's scheme of nervous connections, sense-cell to ganglion cell, and ganglion cell to muscle-cell, assuredly does not hold for the tentacular ectoderm of Metridium.»

En effet, dans les tentacules, nons n'avons pas trouvé de cellules ganglionnaires; nous ne signalons que les cellules sensitives bipolaires et un mince faisceau de fibrilles nerveuses, situé à la base de l'ectoderme.

Mais nous avons signalé la présence de nombreuses cellules ganglionnaires à la base des tentacules, au niveau du disque oral. Ces cellules ganglionnaires sont en contact d'une part avec les faisceaux de fibrilles sensitives, et d'autre part, avec les muscles longitudinaux des tentacules. Aussi une irritation, une excitation provoquée, surtout vers la base des tentacules, provoque le retrait plus ou moins rapide de ceux-ci, suivant l'intensité de l'irritation. Celle-ci, recueillie par les cellules bipolaires sensitives, passe par les fibrilles du faisceau signalé plus haut aux cellules ganglionnaires qui la transmettraient sous forme d'excitant nerveux aux fibres musculaires longitudinales des tentacules. Au lieu d'être dispersées dans tout le tentacule, les cellules motrices sont réunies à la base.

[1] G. H. Parker and E. G. Titus: *The Journal of Experimental Zoology*, vol. XXI, numéro 4.

Les auteurs n'ont trouvé dans la *paroi* du corps qu'un nombre relativement restreint de cellules nerveuses. Cependant, font-ils remarquer, il n'y a pas de partie du corps de l'animal, plus sensible à la moindre irritation ou stimulation que la paroi du corps de l'actinie. Un simple attouchement de cette paroi, ou le contact d'une goutte d'acide dilué, est suivi d'une vigoureuse contraction des muscles longitudinaux des septa. Ils ajoutent: «We believe that in Metridium there are nervous connections from the sense cells of the ectoderm directly trough the supporting lamella into the mesenteries, as claimed by Havet.» Ils confirment l'observation des connections nerveuses entre l'ectoderme et l'endoderme que nous avions faite au point de vue histologique, par une expérience physiologique très ingénieuse. Ils taillent dans une volumineuse actinie une pièce des tissus de la paroi, du volume de quelques centimètres. Cette pièce n'est plus en rapport qu'avec les septa correspondants. Quand on touche cette pièce ou qu'on l'excite par une goutte d'acide dilué, l'animal entier se contracte. Nous faisons remarquer que l'ectoderme de la paroi ne nous semble pas si pauvre en éléments nerveux. Certes, ces derniers sont beaucoup plus nombreux dans l'endoderme, ou du moins ils nous apparaissent plus nombreux. Nous avons l'impression que la pauvreté de l'ectoderme en cellules nerveuses n'est qu'apparente. Les imprégnations sont moins nombreuses et moins complètes dans l'ectoderme; les dépôts irréguliers y sont d'autre part très fréquents.

Ceci n'est pas particulier aux actinies; c'est une constatation que nous avons pu faire, chez la plupart des amélides, des gastéropodes et d'autres invertébrés que nous avons traités par la méthode de Golgi.

Nous avons signalé que des fibrilles se détachent du faisceau fibrillaire nerveux de l'ectoderme, pour se rendre à l'endoderme, à l'endoderme de la paroi du corps et à l'endoderme des septa.

Ces connexions seraient renforcées encore si l'on admettait que les cellules situées dans le mésoderme, en contact par leurs prolongements d'un côté avec le faisceau nerveux ectodermique, et de l'autre côté avec le faisceau nerveux endodermique, sont des cellules nerveuses commissurales, pour la plupart.

Des cellules commissurales semblables se retrouvent partout chez les invertébrés; nous les avons trouvées chez les Plathyhelminthes, chez les Annélides, chez les Gastéropodes, où elles mettent en relation soit des ganglions voisins, soit les parties d'un même ganglion. On pourrait con-

sidérer ici chez les actinies, les faisceaux nerveux ectodermiques et endodermiques, ou les faisceaux nerveux des septa, comme deux parties d'une chaîne nerveuse, réunies en premier lieu par des fibrilles qui se détachent de l'un et de l'autre faisceau, s'entrecroisent, et se rendent dans le faisceau voisin opposé.

C'est aussi ce que l'on observe dans la chaîne nerveuse des annélides.

En second lieu, les deux faisceaux seraient réunis encore par des cellules commissurales, comme il en existe également dans la chaîne nerveuse de beaucoup d'invertébrés, chez les annélides en particulier.

Tout cet ensemble de connexions nerveuses permet qu'une irritation pratiquée à un endroit limité du corps de l'actinie soit rapidement transmise à de nombreuses parties du corps, et détermine la contraction d'un grand nombre de muscles, provoquant, par exemple, la rétraction des tentacules, la fermeture de l'orifice buccal, et le changement de la conformation globale du corps de l'actinie.

Sont-ce vraiment des fibrilles nerveuses que les auteurs américains ont mises en évidence par leur nouvelle méthode, et qu'ils ont figurées dans les figs. 5, 6 et 7 de leur travail?

Ces auteurs l'affirment, mais sans raison suffisante. «None of our preparations show these fibrils connected with cells», ajoutent-ils. C'est précisément les cellules d'origine de ces fibrilles qu'ils auraient dû metre en évidence.

D'autre part, Manuel Sánchez y Sánchez, dans son travail «Estudios sobre la Histología de las actinias» nous décrit des fibrilles dans le mésoderme, semblables à celles que les auteurs américains ont reproduites dans les figs. 5, 6 et 7 de leur travail. L'auteur espagnol les considère comme des fibrilles de nature conjonctivale. Il est regrettable que Parker et Titus n'aient pas obtenu de bonnes imprégnations ni dans l'ectoderme de la base, ni dans le disque oral, ni dans l'œsophage.

Quoiqu'en disent Parker et Titus, les acontia et les filaments entéroïdiens possèdent des cellules nerveuses et des faisceaux de fibrilles nerveuses. Les cellules neurveuses y ont une forme spéciale que l'on ne rencontre dans aucune autre partie du corps des actinies.

Ce sont des cellules bipolaires très petites. Le prolongement externe est très court, terminé par un épaississement volumineux. Le prolonge-

ment interne est très fin, très long, et présente sur son trajet de petits épaississements. La forme très spéciale de ces cellules nous rappelle celle des cellules nerveuses que nous avons décrites jadis, dans les parois des tentacules postérieurs de certains Gastéropodes [1].

La conclusion de ces auteurs: «What we wish to emphasise is the completely non-nervous nature of the acontium» est certainement fausse.

Nous avons eu l'occasion de nous procurer quelques actinies, actinia sulcata, Heliactis bellis, actinia equina, durant un séjour au laboratoire de Roscof, où monsieur Yves Delage, de regrettée mémoire, a bien voulu nous accueillir.

Nous avons choisi de petits exemplaires d'actinies, de quelques centimètres, que nous avons traités par la méthode de Golgi.

L'acide osmique étant très rare, et d'un prix inabordable, nous l'avons remplacé par le formol, suivant la formule de Kenyon, que nous avons quelque peu modifiée, à l'occasion. Nous avons recherché le meilleur temps d'imprégnation.

Après bien des essais, le meilleur procédé nous a semblé être le suivant. Laisser les petits exemplaires entiers dans le mélange de bichromate de potasse et de formol, durant cinq jours, à une température de 15 à 20°; après un lavage rapide dans l'eau distillée, on met les actinies dans une solution de $AgNo_3$ dans l'eau, à 1 %, durant 10 jours.

Les imprégnations sont moins fréquentes et peut-être moins belles que celles obtenues par le liquide osmio-bichromaté.

La solution de bichromate de potasse dans l'eau de mer ne donne pas d'imprégnations plus nettes. Elle paraît provoquer des précipités irrégulier de sels d'argent plus abondants, qui rendent l'observation plus difficile.

D'une manière générale, les résultats que nous avons obtenus à Roscof, concordent avec ceux que nous avons relatés jadis, concernant Metridium Dianthus Ellis.

Nous en donnerons ici un très bref résumé. Nous le ferons suivre de l'exposé de quelques expériences faites sur des actinies, au sujet de la transmission des excitations nerveuses, et du mécanisme neuro-musculaire chez ces animaux.

[1] «Note préliminaire sur le système nerveux de Limax.» *Anatomischer Anzeiger*, XVI, 1899.

La paroi du corps.

Dans l'ectoderme (fig. 1) on observe des cellules épithéliales, *ep*; des cellules épithélio-musculaires, *cm*; des nématocytes, *nem*; des cellules nerveuses bipolaires sensitives, *cn*; des fibrilles nerveuses réunies en faisceaux, *fn*; le long de ces faisceaux des cellules petites, arrondies, ovoï-

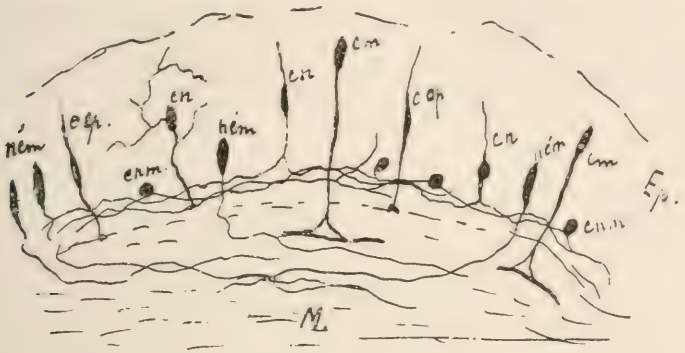


Fig. 1.—Coupe de l'ectoderme de la paroi du corps.

des, *cm*, que nous considerons comme des cellules nerveuses, très probablement motrices. Il en est de plus grandes, de plus développées, au même niveau, mais chez des actinies de plus grande taille, plus âgées (figure 2). Ce sont des cellules multipolaires, présentant des prolonge-

Fig. 2.—Cellule motrice de l'ectoderme de la paroi du corps.

ments à petites ramifications, se terminant par un épaississement. Dans le mésoderme, il existe des cellules souvent multipolaires présentant des prolongements plus ou moins ramifiés, qui se terminent au niveau des faisceaux de fibrilles nerveuses à la base de l'ectoderme et de l'en-

doderme. D'autres prolongements de ces cellules se terminent dans le mésoderme lui-même. Elles semblent mettre en relation intime les fibrilles de l'ectoderme avec celles de l'endoderme (fig. 3, *cnc*).

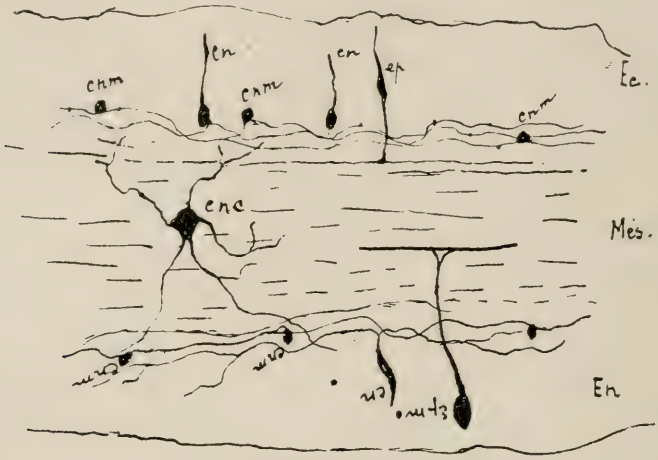


Fig. 3.—Coupe de l'ectoderme, endoderme et mésoderme de la paroi du corps.

L'endoderme (fig. 4) contient de nombreuses cellules nerveuses bipolaires, multipolaires et même monopolaires. Le prolongement interne de chacune de ces cellules, se divise en deux fines fibrilles, qui longent le

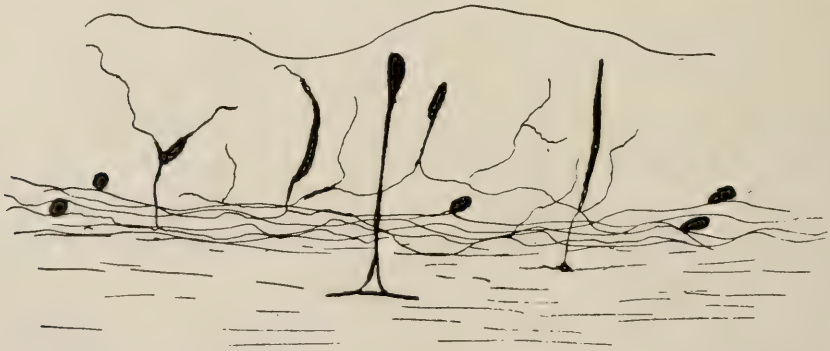


Fig. 4.—Coupe de l'endoderme. On y voit des cellules musculaires, épithéliales, des cellules nerveuses sensitives bipolaires, multipolaires et unipolaires. Un faisceau de fibrilles se trouve à la base de l'épithélium.

bord de l'endoderme, voisin du mésoderme. L'ensemble des fibrilles des cellules bipolaires constitue en partie le faisceau de fibrilles nerveuses de l'endoderme. De ces fibrilles partent de fines collatérales qui se répan-

dent dans l'endoderme. Au niveau des faisceaux nerveux on observe des cellules arrondies ou ovoïdes semblables à celles qu'on trouve au niveau du faisceau de l'ectoderme.

Nous avons, maintes fois, observé des fibrilles des faisceaux nerveux de l'ectoderme et de l'endoderme, allant d'un feuillet à l'autre, établissant ainsi une sorte d'entrecroisement de fibrilles entre les deux faisceaux.

Il en résulte, qu'une excitation venue de l'extérieur, en un point de l'ectoderme, peut se transmettre à une grande distance, dans toute la couche ectodermique, et que l'ébranlement nerveux peut passer de l'ectoderme à l'endoderme, et de là, dans les septa, se transmettant, sur sa route, aux nombreuses cellules nerveuses motrices et commissurales.

On se représente aussi sans peine, que les excitations provoquées au niveau de l'endoderme se transmettent aux cellules nerveuses sensitives, et se répandent sous forme d'ébranlement nerveux à une grande étendue de cette couche, ainsi qu'à l'ectoderme, grâce aux fibrilles nerveuses qui forment des connexions entre l'endoderme et l'ectoderme, et grâce aux cellules commissurales.

Il a aussi dans cette couche endodermique, des cellules epithéliales, des cellules musculaires.

Il faut remarquer, qu'au niveau du pied, les cellules nerveuses de l'ectoderme sont plus volumineuses; leurs prolongements présentent des collatérales plus nombreuses.

On peut rapprocher ce fait histologique de ce fait physiologique: que l'excitation du pied détermine des contractions plus fortes et plus étendues que celles provoquées par l'excitation de n'importe quel autre point du corps de l'animal. Le *mésoderme* (fig. 3), formé de tissu conjonctif et de fibres musculaires lisses, contient un certain nombre de cellules nerveuses multipolaires.

Le corp de ces cellules se trouve soit au milieu de la couche mésodermique, soit plus ou moins rapproché de l'ectoderme ou de l'endoderme.

Les prolongements de ces cellules se terminent, les uns dans le mésoderme, les autres dans l'ectoderme et dans l'endoderme, soit au niveau des couches fibrillaires nerveuses ectodermique et endodermique, soit dans les parties superficielles de ces deux couches.

Etant donné ce que nous connaissons de la structure des centres nerveux des invertébrés, surtout des annélides, on peut considérer ces cel-

lules, comme des cellules nerveuses commissurales, mettant en rapport les faisceaux de fibrilles nerveuses de l'ectoderme, avec ceux de l'endoderme.

Parker et Titus font remarquer que l'ectoderme de la paroi du corps de Metridiun renferme une quantité insignifiante d'éléments nerveux. Cependant, ajoutent-ils, la paroi du corps est plus sensible que toute autre partie du corps. Il suffit d'un simple attouchement de la paroi, pour déterminer une vigoureuse contraction.

Contrairement à cette opinion, nous pouvons affirmer que les cellules nerveuses sensitives sont nombreuses dans l'ectoderme de la paroi, et qu'au niveau du pied, l'ectoderme possède des cellules nerveuses sensitives plus nombreuses, plus volumineuses, à prolongements ramifiés, qui donnent à cette partie du corps de l'actinie une sensibilité plus grande.

L'opinion de Kassianow soutenant que les cellules nerveuses mises en évidence dans le mésoderme de la paroi du corps, ne seraient, en réalité, que des cellules nerveuses de l'ectoderme, n'est pas acceptable. La raison qu'il en donne n'est pas soutenable, elle n'explique rien. Ces cellules ne seraient pas réellement dans le mésoderme; leur existence dans cette couche n'est qu'apparente. L'illusion proviendrait de ce que les coupes n'ont pas été faites bien transversalement. En réalité, elles appartiendraient à l'ectoderme.

Cette objection est si peu fondée qu'il est inutile qu'on s'y arrête longtemps.

En effet, le mésoderme est une couche si différente de l'ectoderme et de l'endoderme, qu'il n'y a pas moyen de la confondre avec les deux autres; et quand dans cette couche mésodermique on observe à diverses reprises des cellules multipolaires imprégnés par le chromate d'argen, et de plus, quand elles le sont dans le mésoderme des différentes parties du corps, on est en droit d'affirmer que ces cellules sont situées dans la couche du mésoderme.

Que ces cellules soient de nature nerveuse, cela est beaucoup moins évident, et c'est à ce sujet que Kassianow aurait pu nous faire une objection sérieuse.

En effet, ces cellules pourraient être de nature conjonctivale.

Manuel Sánchez [1], dans sa belle étude sur les actinies, signale la présence de grandes cellules conjonctivales dans le mésoderme.

[1] *Estudios sobre la histología de las actinias*. Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas, tomo XVI.

Ces cellules pourraient être imprégnées par le chromate d'argent et simuler des cellules nerveuses.

Les cellules nerveuses, cependant, présentent des prolongements plus réguliers, plus fins, plus délicats, plus sinueux, plus ramifiés que la plupart des cellules conjonctivales. L'expérience que donne une longue pratique de ces observations un peu spéciales permet, jusqu'à un certain point, de les reconnaître et de les distinguer d'autres cellules. Mais il évident que l'erreur est toujours possible.

Manuel Sánchez signale, dans le travail que nous avons indiqué plus haut, la présence dans le mésoderme de cellules qui ne sont pas de cellules conjonctivales, et qui correspondent, croit-il, aux cellules nerveuses que nous avons décrites dans cette couche.

Le systéme nerveux des septa.

Des lames partent de la paroi du corps, et vont se terminer, se fixer aux parois de l'œsophage. Ce sont les septa.

Il en est qui ne se fixent pas aux parois de l'œsophage et qui restent libres à leur extrémité interne. Ce sont les acontia et les filaments entéroïdiens.

La fig. 5 représente un septum formé d'une partie médiane, mésodermique, bordé d'un épithélium endodermique. Cet épithélium est constitué par les diverses cellules que nous avons signalés dans l'ectoderme et dans l'endoderme de la paroi. Seuls, les éléments nerveux sont été figurés. Ce sont des cellules bipolaires, multipolaires ou unipolaires. Les premières sont les plus nombreuses. Les autres n'apparaissent que rarement. La mince bandelette de fibrilles nerveuses qui borde l'endoderme à sa partie interne est formée des prolongements cylindraxiles des cellules bipolaires qui se divisent à ce niveau en deux minces fibrilles.

La bandelette nerveuse de l'endoderme des septa se continue avec la bandelette nerveuse de l'endoderme du corps. (Fig. 5.)

Elle contient un certain nombre de petites cellules nerveuses arrondies, ovoïdes, présentant des prolongements qui font partie de la bandelette nerveuse, et qui présentent de petites collatérales se terminant dans l'épithélium endodermique, ou dans le mésoderme.

Nous supposons qu'elles sont des cellules motrices, analogues à celles que nous avons étudiées dans la chaîne nerveuse des Annélides, et des Plathyhelminthes.

La partie mésodermique contient des cellules multipolaires, dont les prolongements, plus ou moins ramifiés, se terminent dans l'épithélium endodermique de l'un et de l'autre côté des septa, et dans le mésoderme lui-même.

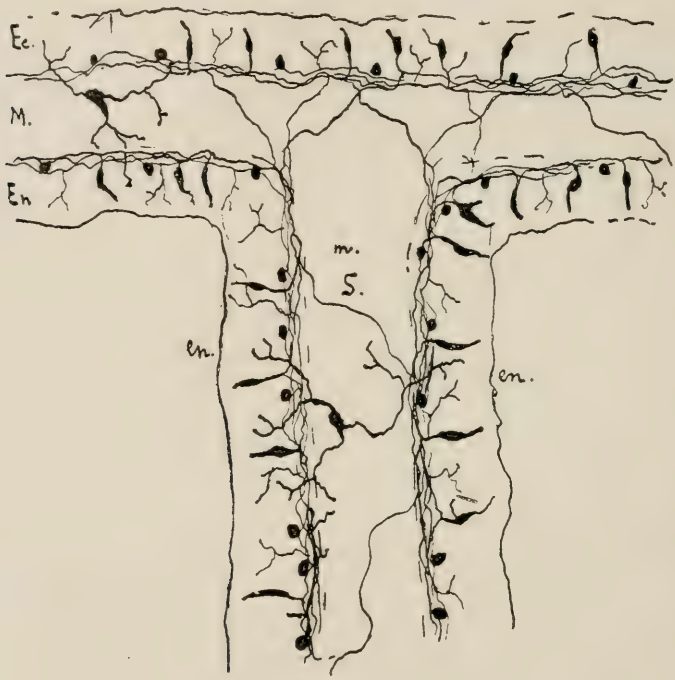


Fig. 5.—Coupe de la paroi du corps et d'un Septum, *S*.

Une excitation produite en un point de l'épithélium d'un septum, peut se transmettre à l'endoderme de la paroi du corps et de là à l'endoderme d'un certain nombre de septa voisins, et aussi à l'ectoderme de la paroi du corps, grâce aux fibrilles sensitives commisurales, allant de l'ectoderme à l'endoderme, et de l'endoderme à l'ectoderme de la paroi du corps.

Nous verrons plus loin que cette excitation peut encore se transmettre dans d'autres directions.

Comme nous l'avons fait remarquer plus haut, certains septa ont une extrémité libre, constituant un filament entéroïdien.

Les acontia prennent leur origine à la base des septa.

On attribue à ces filaments des fonctions diverses, de digestion, de défense.

Leur forme est trilobée, comme celle des filaments entéroïdiens; ou arrondie d'un côté et aplatie de l'autre, comme dans les acontia.

Ces deux organes ont la même structure.

Une coupe transversale de l'un d'eux nous montre (fig. 6), quand l'imprégnation est bien faite, quelques cellules épithéliales ciliées ou non ci-

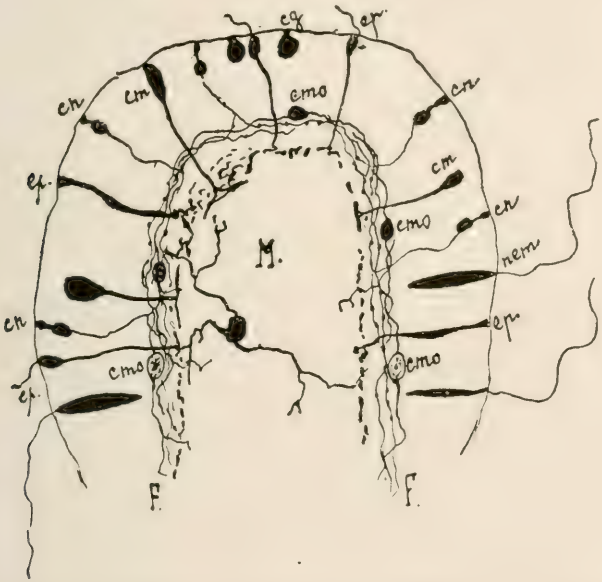


Fig. 6.—Coupe de l'extrémité d'un filament entéroïdien ou d'un acontium.

liées, *cp;* des cellules glandulaires, *cg;* des cellules musculaires, *cm;* des nématocytes, *ném;* des cellules nerveuses, *cn;* cellules bipolaires, différentes de celles que nous avons trouvées jusqu'à present dans l'ectoderme ou l'endoderme des parois du corps et des septa.

Ces cellules sont plus petites; le corps est arrondi; il présente un prolongement externe, très court, épais, se terminant à la surface de l'épithélium endodermique, par une partie épaissie. L'autre prolongement long, très fin, arrivé à la base de l'épithélium, se divise en deux fibrilles qui longent le bord de ce dernier, à une petite distance du mésoderme. L'ensemble des fibrilles des différentes cellules nerveuses sensitives forme en partie, la bandelette nerveuse, composée de faisceaux de fibrilles, *F.*

Au sein de cette bandelette nerveuse, on observe de petites cellules arrondies, *cmo*, qui présentent la même forme, la même structure et la même situation que celles des petites cellules de l'ectoderme, de l'endoderme des parois du corps et des septa, auxquelles nous attribuons une fonction motrice.

Dans le mésoderme (fig. 6), on observe des cellules multipolaires, dont les prolongements plus ou moins ramifiés se rendent dans l'épithélium endodermique, bordant l'un et l'autre côté des acontia.

En conséquence, l'opinion de Parker et de Titus, au sujet de la'absence complète d'éléments nerveux dans les acontia et dans les filaments entéroïdens, est tout-à-fait erronnée.

Comme dans les autres parties du corps de l'actinie, l'épithélium est formé de cellules épithéliales, de cellules musculaires, de nématocytes, de cellules glandulaires et de cellules nerveuses sensitives. Mais ces dernières présentent un volume et une forme que l'on n'observe pas dans les cellules nerveuses des autres parties du corps. Il est probable qu'à cette forme spéciale corresponde une fonction spéciale.

Par l'emploi de leur méthode spéciale, Parker et Titus mettent en évidence, dans les septa, des fibrilles au niveau des muscles longitudinaux.

Ils se demandent qu'elles en sont les cellules d'origine. Proviennent-elles de cellules situées dans les septa, ou de cellules de l'ectoderme?

Il est aisé pour nous, de répondre à cette question; la méthode rapide au chromate d'argent, de Ramón y Cajal, nous montre, en effet, dans les septa, des fibrilles nerveuses dont les cellules d'origine sont dans l'ectoderme et dans l'endoderme de la paroi du corps, comme aussi dans l'endoderme des septa eux-mêmes. (Fig. 5.)

Il est probable aussi que quelques unes de ces fibrilles ont leur cellules d'origine dans les parois de l'œsophage. (Fig. 7.)

Les parois de l'œsophage.

La fig. 7 représente une coupe de ces parois.

L'ectoderme y est soulevé par le mésoderme en certains point. C'est ainsi que se constituent de nombreuses papilles.

Cet épithélium est formé des mêmes éléments que l'ectoderme de la paroi du corps.

Ce sont les cellules nerveuses qui nous intêressent surtout.

Cellules bipolaires situées entre les cellules épithéliales, les cellules musculaires, les cellules glandulaires et les nématocytes.

Elles ont le même aspect, la même forme, la même structure que celles de l'ectoderme des parois du corps. Ce sont, comme ces dernières, des cellules nerveuses sensitives.

Petites cellules arrondies ou piriformes, situées au niveau de la bandelette de fibrilles nerveuses, qui longe la base de l'épithélium, ici en-

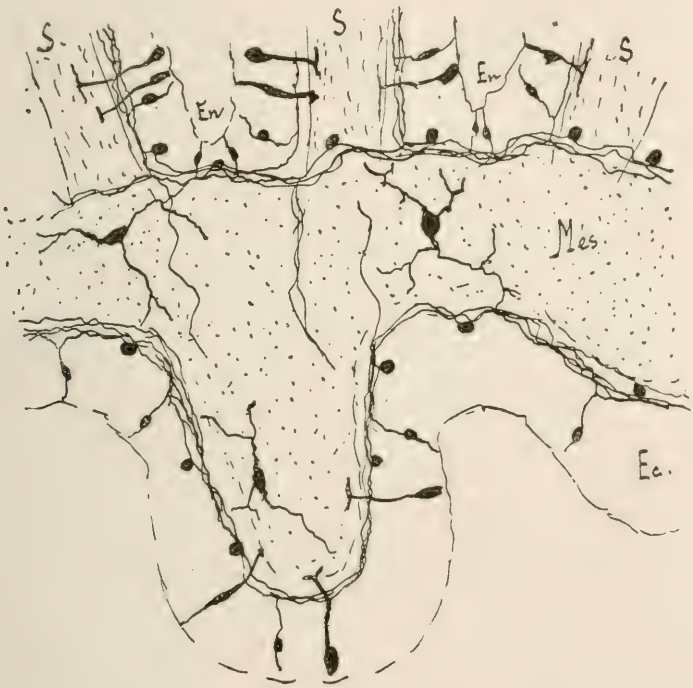


Fig. 7.—Coupe de la paroi de l'œsophage, avec quelques parties de septa, *S*. *Ec*, ectoderme; *Més*, mésoderme; *En*, endoderme. *S*, Septa.

core nous les considérons comme des cellules nerveuses motrices, en communication avec les cellules nerveuses sensitives, et avec les cellules musculaires.

Il y a donc ici un neurone sensitif, et un neurone moteur qui communiquent entr'eux.

Une excitation produite au niveau de l'épithélium ectodermique de l'œsophage, atteint le prolongement externe des cellules bipolaires, passe par le corps de ces cellules et par le prolongement interne, se transmet

aux cellules sous-jacentes situées au niveau de la bandelette nerveuse de la base de l'épithélium, quitte ces cellules par des prolongements ou fibres motrices, qui la conduisent aux cellules musculaires voisines ou plus ou moins éloignées, déterminant ainsi une contraction, partielle ou entière, de l'actinie.

On pourrait dire la même chose de toute excitation provoquée au niveau de la paroi du corps, au niveau des septa, ou de toute autre partie du corps de l'actinie.

L'endoderme de la paroi de l'œsophage a la même structure que l'endoderme des septa. La figure 7 montre que des fibrilles nerveuses

Fig. 8.—Feuillet endodermique de la paroi de l'œsophage.

provenant des bandelettes nerveuses des septa, ou des bandelettes nerveuses de l'endoderme œsophagien, se dirigent vers l'ectoderme œsophagien.

Dans un sens opposé, des fibrilles provenant de la bandelette nerveuse de l'ectoderme œsophagien se dirigent vers l'endoderme.

A l'aide des figures 5 et 7, on peut comprendre qu'une excitation produite au niveau de l'ectoderme de la paroi du corps, figure 5, sur une certaine étendue, passe à l'endoderme de cette paroi, à l'endoderme des septa, puis à l'endoderme et à l'ectoderme de l'œsophage.

L'excitation se produisant au niveau de l'œsophage se transmet, dans une direction opposée, à la paroi du corps, en passant par les septa.

Dans l'un, comme dans l'autre cas, l'excitation se transmet à des cellules sensitives; de là, à des cellules motrices, et enfin à des cellules musculaires qui se contractent, en nombre plus ou moins considérable, déterminant ainsi des changements plus ou moins notables, dans le volume et la forme des actinies.

Les cellules nerveuses situées dans le mésoderme qui semblent être relativement rares, en comparaison des cellules sensitives et des cellules arrondies ou ovoïdes motrices, ne sont probablement que des cellules commissurales, mettant en rapport les faisceaux des fibrilles nerveuses de l'endoderme et de l'ectoderme.

Les parois buccales et les tentacules.

Le disque buccal est formé d'un ectoderme, d'un mésoderme et d'un endoderme, qui ont à peu près la même structure que les feuillets ectodermique, mésodermique et endodermique des autres parties du corps que nous venons d'étudier.

Il existe dans le mésoderme des parois buccales des cellules nerveuses en plus grand nombre, et de dimensions un peu plus considérables.

Ce sont des cellules généralement multipolaires, à prolongements dirigés dans tous les sens, qui sont en relation avec les fibres musculaires longitudinales des nombreux tentacules voisins.

Le nombre et les dimensions de ces cellules ont attiré l'attention de divers observateurs, et notamment des Hertwig, qui ont cru à l'existence d'un centre nerveux, au niveau du disque.

Il est probable qu'il n'y a là qu'un amas de cellules commissurales et motrices, réunies à la base des tentacules, destinées à innerver les cellules musculaires longitudinales, qu'on trouve à la base des tentacules et sur une certaine longueur de ces derniers.

Les tentacules ont des parois constituées par un épithélium externe ectodermique, un épithélium interne, l'endoderme. Entre les deux, une très mince couche mésodermique.

L'ectoderme possède des cellules épithéliales, musculaires, glandulaires, des nématocytes, et des cellules nerveuses bipolaires nombreuses et présentant souvent de nombreuses ramifications. A la base de l'ectoderme, on observe la bandelette nerveuse formée des fibrilles de division du prolongement interne des cellules nerveuses bipolaires, sensitives.

Nous n'y avons observé que de rares cellules arrondies motrices.

Les précipités anormaux de chromate d'Ag, au niveau de l'endoderme des tentacules, empèchent très souvent toute observation de cette couche.

C'est avec beaucoup de difficultés que nous avons pu observer l'une ou l'autre rare cellule nerveuse sensitive dans cette partie du corps.

On ne parvient pas toujours à les distinguer des cellules musculaires, qui sont, dans l'endoderme, d'une très grande finesse.

Le schema général que nous avions donné, des connexions nerveuses, chez les actinies, connexions entre la cellule sensitive et la cellule nerveuse motrice, et entre celle-ci et la cellule musculaire, ne serait pas applicable aux tentacules, d'après Parker et Titus. Il n'y a pas de cellules motrices, en effet, dans les parois des tentacules, ou du moins, il a été impossible de les mettre en évidence. Parker n'y a pas réussi, pas plus que nous.

Il faut remarquer cependant que si les cellules motrices manquent dans les parois des tentacules, elles se sont accumulées à la base de ceux-ci. De sorte que l'excitation provoquée au niveau des tentacules est perçue par les cellules bipolaires de l'ectoderme de ces derniers, et conduite tout le long de la bandelette de fibrilles nerveuses jusqu'à la base des tentacules et plus loin dans l'ectoderme des parois buccales. Arrivée à la base des tentacules, elle passe dans les éléments moteurs nombreux et volumineux qui s'y trouvent, et de là, par les prolongements de ces derniers qui sont en contact avec les muscles longitudinaux des tentacules, aux fibres musculaires de ceux-ci.

Il s'en suit qu'à la suite d'une irritation, surtout au niveau de la base, des tentacules, la contraction des muscles longitudinaux se produit, et celle-ci provoque le retrait complet et instantané des tentacules, soit de certains tentacules, soit de l'ensemble des tentacules, suivant le degré de l'irritation.

Les actinies présentent des mouvements souvent rapides, destinés à les protéger. Leur activité musculaire est limitée à des mouvements de rétraction et d'expansion, qui ont pour but, les premiers, de fermer l'orifice oral, d'attacher plus intimement l'animal à l'objet sur lequel il repose; de mettre les tentacules à l'abri des injures extérieures.

Les mouvements d'expansion aboutissent au déployement total et général des tentacules, à l'ouverture complète de l'orifice oral, à l'augmentation de volume de l'actinie, qui devient quatre ou cinq fois plus volumineuse.

Tandis que les mouvements de rétraction sont souvent très rapides, les mouvements d'expansion sont au contraire beaucoup plus lents.

Connaissant la structure de l'appareil nerveux des actinies, nous pouvons plus facilement nous faire une idée du mécanisme neuro-musculaire, et de la manière dont se transmettent les excitations périphériques à travers l'appareil nerveux, dans les différentes parties du corps des actinies.

A cet effet, nous avons soumis Metridium Dianthus, Adamsia Rondeletti, Actinia equina, et d'autres actinies, à l'action d'excitants mécaniques et chimiques. Ces expériences ont été faites en partie à Roscof, et en partie à Naples.

Les actinies sont placées dans de larges bocaux remplis d'eau de mer, qui est renouvelée lentement par un courant d'eau, établi de la manière ordinaire.

Elles sont tenues à l'abri de la lumière trop vive, à une température plutôt fraîche, et dans un milieu bien aéré, bien oxygéné, toutes conditions nécessaires aux mouvements d'expansion totale observés chez elles.

Nous observons une actinie en complète expansion. Le disque buccal est bien visible; la bouche, largement ouverte; tous les tentacules sont bien étendus.

Il suffit de soulever le vase d'un côté, de manière à ce que l'eau qu'il contient soit quelque peu agitée, pour que le retrait des tentacules soit, pour ainsi dire, instantané. En cinq secondes tout les tentacules ont disparu. Au bout de 60 secondes de repos, les tentacules sont de nouveau étalés; la bouche et le péristome sont visibles, comme avant l'expérience.

Voilà une expérience typique; elle nous montre que la moindre excitation, comme celle que peut produire une couche d'eau légèrement agitée, détermine des contractions musculaires, qui ont pour effet le retrait instantané des tentacules.

Au bout de 60 secondes, l'animal est revenu à son état primitif.

Nous allons résumer brièvement les résultats d'expériences sur les actinies, que nous avons soumises à des excitants physiques et chimiques, tels qu'attouchements, piqûres, pincements, coupures, chaleur, brûlure, papier imbibé de certaines substances, poisson, etc.

Ces divers excitants ont été appliqués à diverses reprises, sur les principales parties, les tentacules, l'ouverture buccale, le péristome, la paroi du corps, surtout dans sa partie médiane et dans sa partie basale.

Les tentacules.

Si l'on touche légèrement les extrémités des tentacules, au moyen d'une aiguille, aucun mouvement bien sensible ne se produit.

Si l'on effleure la partie médiane des tentacules, le retrait de ceux-ci se produit, mais moins prompt, moins accentué que celui qui apparaît quand on agite légèrement l'eau du boccal. Il est localisé aux tentacules touchés et aux parties voisines.

Le même attouchement de la base des tentacules provoque leur retrait. C'est ici, un mouvement d'ensemble, plus accentué que le précédent, surtout au niveau des points touchés, où les tentucules se rétractent plus complètement et plus rapidement.

Quand les tentacules s'étalent de nouveau, ceux qui ont été touchés et dont la contraction a été plus complète et plus forte, s'etalent plus lentement, avec plus de difficulté; ils mettent plus de temps pour revenir à leur état primitif.

Le pincement, au moyen de fortes pinces, un pincement énergique d'un seul tentacule, détermine la rétraction de ce tentacule et de tentacules voisins.

Cette rétraction est complète chez ces derniers. Elle est moindre pour les autres tentacules du même côté. Si l'on prolonge le pincement, il y a un léger mouvement de rétraction qui se produit dans les tentacules du côté opposé.

Quelque fois le pincement violent de l'extrémité d'un tentacule suffit pour que tous les tentacules se rétractent. Il en est de même, si l'on coupe l'extrémité d'un tentacule.

L'expansion se fait de nouveau rapidement, mais elle est plus lente dans les tentacules du côté où se trouve le tentacule pincé. Il semble qu'il y ait des tentacules plus sensibles que les autres.

Si l'on approche un morceau de poisson frais à quelques millimètres de l'extrémité d'un tentacule, ce dernier se recourbe, puis il se porte en entier vers l'orifice buccal. Ou bien, l'extrémité se recourbe un peu, et ensuite elle se détend dans la direction du morceau qu'on lui présente.

Si on repète cette expérience, le tentacule reste comme «médusé», immobile, fixé, pour ainsi dire, devant le morceau de poisson presque à sa portée. A un moment donné, tous les tentacules se rétractent subite-

ment et l'ouverture buccale se ferme, comme si une irritation générale et suffisamment intense avait subitement déclenché une contraction totale.

Il semble qu'une irritation localisée en un point et suffisamment longue produise à un moment donné le même effet.

Il se peut qu'on ait ici des excitations odorantes, pour lesquelles le temps de réaction est plus long, comme les physiologistes le constatent.

Une actinie (adamsia) commence à s'étendre, on voit les extrémités des tentacules.

Un morceau de poisson est déposé sur les extrémités de ces tentacules, mais d'un côté seulement. Les tentacules de ce côté ne continuent pas leurs mouvements d'expansion; ils se conttactent et disparaissent avec le morceau qui est ingurgité. Les tentacules du côté opposé continuent au contraire leurs mouvements d'expansion. Au bout de quelques minutes, tous les tentacules sont en expansion.

Si au lieu d'un morceau de poisson, ou employe un morceau de papier buvard trempé dans l'eau de mer, celui-ci disparaît aussi dans l'estomac de l'actinie; mais le papier est rejeté intact, après quelques heures.

L'ouverture orale.

Quand on touche le rebord de l'ouverture orale, en un point seulement, le retrait des tentacules a lieu, surtout de ceux qui sont dans le voisinage du point touché, et d'un seul côté.

Quand l'attouchement est plus intense, l'ouverture orale présente une série de petits tubercules que nous avons étudiés au niveau de l'œsophage. Si, à ce moment, on touche ces tubercules, l'orifice oral se rétrécit, et il se fait un mouvement de retrait, mais peu intense, des tentacules.

Dans ce cas, l'actinie revient à son état primitif d'expansion complète, lentement, progressivement, après 4 minutes environ.

Si l'on pique fortement l'animal à plusieurs endroits du rebord de l'ouverture orale, le retrait des tentacules se fait instantanément; mais l'expansion ne se termine d'ordinaire qu'après 7 à 8 minutes, et plus.

L'ouverture orale s'est fermée complètement après l'irritation assez forte provoquée par les piqûres. Ce n'est qu'après 3 minutes que cet orifice redevient visible; après 4 minutes il est deux fois plus large; après 5 minutes, il présente une largeur huit à dix fois plus grande.

Après 6 minutes, tous les tentacules sont visibles, et au bout de 8 minutes, il présentent toute leur longeur. Quelque fois ce mouvement est un peu plus lent.

Dans toutes les expériences il en est ainsi; plus l'irritation est grande et plus les mouvements d'expansion sont lents, plus il faut de temps à l'actinie pour revenir à son état primitif.

Il semble que le mouvement d'expansion ait, durant tout un temps, un obstacle à vaincre.

Dès que la résistance est vaincue, le mouvement d'expansion s'accélère considérablement, surtout entre la 3me et la 5me minute, dans l'une des expériences que nous venons d'exposer rapidement.

Quand l'excitation du rebord de l'ouverture orale a été considérable, le retour à l'état primitif, le mouvement d'expansion est très lent; il peut s'effectuer durant 16 à 17 minutes. Ce n'est que vers la 7me minute, en ce cas, que l'ouverture réapparaît; l'expansion complète de l'ouverture demande dans ce cas, non plus 2 à 3 minutes, mais 7 ou 8 minutes.

Plus l'irritation est grande, plus la contraction est grande et plus l'ouverture orale est petite; plus aussi le mouvement d'expansion est lent.

Le mouvement d'expansion peut être arrêté, à n'importe quel moment, par de nouvelles excitations.

Ces dernières expériences prouvent que les rebords de l'ouverture orale ont une sensibilité manifeste, contrairement à l'opinion d'un certain nombre d'expérimentateurs.

L'examen histologique nous montre d'ailleurs que la structure des bords de l'ouverture orale est la même que celle des parois de l'œsophage.

La colonne, les parois du corps.

Un attouchement suffisamment intense ou une piqûre de la paroi externe du corp de l'actinie, provoque un mouvement de retrait rapide et complet des tentacules.

Il faut 4 à 5 minutes pour le retour à l'expansion complète.

La base, le pied de l'actinie paraît être très sensible.

Si au moyen d'un bâton de verre, on effleure la paroi du pied, il se produit une rétraction instantanée et complète des tentacules.

Elle est bien plus énergique, plus complète que celle obtenue en irritant l'orifice buccal.

L'irritation de la base du pied produit la rétraction la plus complète. On peut en comparer l'effet, à celui qu'on obtient en irritant la base des tentacules.

Quelque soit le degré d'irritation du pied, le mouvement d'expansion, qui suit celui de rétraction instantanée et complète des tentacules, est beaucoup plus rapide ici.

Il n'y a plus ici de rapport entre la lenteur du mouvement d'expansion et l'intensité de la contraction.

Si l'on irrite violemment le pied, si on brûle même une petite partie de ce pied au thermocautère, la contraction provoquée ainsi est très forte. Mais après 2 minutes, les tentacules font leur réapparition; leur extension est moins prononcée du côté brûlé, mais après quelques minutes, il n'y a plus de différence apparente dans leur extension.

Une des parties les plus sensibles du corps de l'actinie, c'est le disque oral. Un simple attouchement de cette partie où se trouvent la base des tentacules, suffit pour déterminer le retrait subit, instantanée des tentacules.

Si on laisse tomber un morceau de poisson frais au niveau de l'orifice buccal, il n'y a pas de mouvement particulier qui se produit. Mais si le morceau vient à atteindre le disque buccal et la base des tentacules, aussitôt, tous les tentacules présentent des mouvements très vifs.

Conclusions.

Le système nerveux des actinies est formé d'éléments sensitifs, d'éléments moteurs et d'éléments d'association, qui ne forment pas de centre nerveux proprement dit.

Les éléments sensitifs et moteurs ainsi que les cellules musculaires se trouvent dans un même feuillet, soit ectodermique, soit endodermique.

Les éléments sensitifs sont généralement bipolaires, comme c'est le cas chez tous les animaux, invertébrés et vertébrés.

Le prolongement interne de ces éléments se divise en deux fibrilles, division en T que l'on retrouve partout, surtout chez les annélides, les crustacés, les gastéropodes, etc.

Les éléments moteurs nous paraissent être des cellules unipolaires, dont le prolongement se divise très tôt en deux branches.

Les fibrilles des éléments sensitifs et les branches des éléments moteurs se rassemblent en une bandelette fibrillaire à la partie basilaire de l'épithélium, soit ectodermique, soit endodermique.

Fibrilles et branches de division peuvent présenter de petites collatérales qui se terminent, soit dans l'épithélium, soit dans le feuillet moyen, mésodermique. C'est dans ce dernier qu'on trouve les éléments d'association, dont les prolongements plus ou moins ramifiés, se terminent au niveau des bandelettes fibrillaires nerveuses de l'ectoderme et de l'endoderme, et les réunissent, les associent.

Ou retrouve ce plan de structure partout, dans les parois du corps, dans les septa, dans les parois de l'œsophage, dans les filaments entéroïdiens et les acontia.

Il n'y a que dans les tentacules, où ce plan est légèrement modifié. Les cellules motrices et les éléments d'association se trouvent ici à la base des tentacules, réunis en amas un peu plus denses.

Cette modification peut parfaitement s'expliquer, si on considère qu'à la base des tentacules se trouvent les faisceaux musculaires longitudinaux qui s'engagent en partie, dans les parois des tentacules. Ces faisceaux musculares sont à proximité des éléments moteurs situés à la base des tentacules. Aussi, une simple irritation provoquée sur la paroi externe d'un de ces tentacules, est transmise par les cellules bipolaires sensitives et leurs fibrilles situées à la base de l'épithélium ectodermique; de là l'excitation passe aux cellules motrices accumulées à la base des tentacules, et enfin passe aux faisceaux musculaires longitudinaux, dont la contraction a pour effet le retrait du tentacule dans la loge correspondante.

Dans l'ectoderme des filaments entéroïdiens et des acontia, les cellules bipolaires ont une forme un peu spéciale, et un volume plus petit.

Ils ont très probablement une fonction nerveuse sensitive spéciale.

Il existe dans le système nerveux des actinies un plan uniforme d'organisation.

Le mécanisme neuro-musculaire est partout, et dans toutes les parties du corps, le même.

Le système nerveux des actinies nous rappelle le système nerveux des platyhelminthes, mais beaucoup plus simple, et sans aucune apparence de formation de centres nerveux, de ganglions nerveux proprement dits.

ZUR HISTOLOGIE UND HISTOGENESE DER ZENTRALEN NEUROFIBROMATOSE

VON

MAX BIELSCHOWSKY UND RICHARD HENNEBERG

Die Lehre von den Nervengeschwülsten, wie sie von *Virchow* und von *v. Recklinghausen* begründet wurde, schien in einfacher Weise allen Befunden Rechnung zu tragen. Man unterschied wahre und falsche Neurome, und es wurde lange Zeit nicht in Zweifel gezogen, dass die häufig zu beobachtenden multiplen Tumoren der peripherischen Nerven zu den falschen Neuromen gehörten und lediglich auf Wucherung des bindegewebigen Endo-Epi-und Perineuriums beruhten. Diese Auffassung kam auch in der Nomenklatur zum Ausdruck. Die Bezeichnung «Neurofibrom» fand allgemeine Anwendung, soweit nicht die noch exakter erscheinende Benennung «Fibromata nervorum» vorgezogen wurde. Als in der Folge Fälle bekannt wurden, in denen sich auch an den Wurzeln der Gehirn- und Rückenmarksnerven und an den Häuten des Zentralnervensystems Tumoren vorfanden, lag es nahe, diese Fälle als zentrale Neurofibromatose der peripherischen anzugliedern. Erst in der neuesten Zeit—vornehmlich seit der Veröffentlichung *Verocays* im Jahre 1910—ist ein tieferes Verständnis von dem Wesen der in Rede stehenden blastomatösen Bildungen angebahnt worden. Exakte histologische Untersuchungen ergaben neue Befunde und führten zu neuen Fragestellungen und Ergebnissen; als neuer Geschwulstbegriff wurde der des «Neurinoms» geschaffen und ausgebaut. Wenn auf diesem Gebiete in neuester Zeit unsere Kenntnisse eine wesentliche Bereicherung erfahren haben, so war die Vorbedingung hierfür eine gründliche Durchforschung der normalen Histologie und Histogenese des Nervengewebes. Unter den Forschern, die sich dieser Aufgabe unterzogen hatten, steht an Bedeutung und Umfang der Ergebnisse der Mann an erster Stelle, dem diese Festschrift als Zeichen der Verehrung und Dankbarkeit gewidmet ist. Unser Beitrag

gründet sich auf die Untersuchung eines charakteri stischen Falles von zentraler Neurofibromatose. Die Fragen, die sich an die von uns erhobenen Befunde knüpfen, sind vielseitige. Die nachstehenden Ausführungen beziehen sich jedoch lediglich auf die noch wenig er forschten Gewebsveränderungen des *Grosshirns*, die man als «disseminierte Spongioblastose» definieren kann. Die Erwägungen, die zu dieser Bennenung führen, ergeben sich aus der Arbeit; die Besprechung unserer weiteren Befunde soll später an anderer Stelle erfolgen.

Krankengeschichte.

Frau S. 28 Jahre alt, aufgenommen am 31 März 1921 in die medizinische Klinik des städt. Krankenhauses Magdeburg-Sudenburg. (Prof. Schreiber.) (Für Ueberlassung des Falles sind wir den Herren Professor Schreiber und Ricker zu grossem Dank verpflichtet.)

Nach Angabe des Ehemannes war Pat. bis 1920 anscheinend gesund. Im Verlauf ihrer ersten Schwangerschaft, etwa im vierten Monat, trat langsam fortschreitende Schwerhörigkeit auf. Am 14 März 1921 wurde Pat. vom zweiten Kinde entbunden. 6 Tage nach der Entbindung trat plötzliche Verschlechterung des Sehens ein. In den folgenden Tagen traten Schwindelanfälle auf, nach denen die Sehschwäche zunahm.

Befund bei der Aufnahme: blasse Frau, mässiger Ernährungszustand. Pupillen gleich, reizfähig. Bindehautreflex erhalten.

Augenhintergrund (Dr. Schneider): beide Sehnerven sind gestaut; das Gewebe des Sehnervenkopfes trübe, Grenzen verwaschen; vereinzelte kleine Blutungen dicht an der Papille, Peripherie frei. Pat. vermag mit Mühe einzelne grossgedruckte Worte zu lesen, ermüdet rasch, erkennt noch Personen.

Sehr hochgradige Schwerhörigkeit beiderseits, Trommelfelle normal.

Röntgenaufnahme des Schädels ohne krankhaften Befund.

Motilität der Arme und Beine ungestört, Reflexe regelrecht.

Urin frei von Eiweiss. Psychisch ohne Besonderheiten.

In den folgenden Tagen entwickelt sich beiderseits ausgesprochene Stauungspapille und weitere Abnahme des Sehvermögens; auch grosse Buchstaben werden nicht mehr erkannt. Pat. bewegt die Augen niemals nach aussen. Augenachsen etwas konvergierend; anscheinend doppel-

seitige Abduzenslähmung. Hornhautreflex links schwächer als rechts. Verständigung mit der Kranken infolge Blindheit und Taubheit hochgradig erschwert. Pat. erkennt ihren Mann nur durch Betasten.

Ende April nächtliche Unruhe. Pat. scheint Sinnestäuschungen zu haben, fordert Beseitigung der Sprechmaschine vor ihrem Ohr, ist mistrauisch und ängstlich. Geruchsinn anscheinend erhalten. Kein Lichtschein mehr. Zeitweilig hochgradige Erregung.

Mai 1921: Geringe Nahrungsaufnahme, offenbar Vergiftungsvorstellungen. Pat. schreit und schimpft zeitweilig, glaubt, dass man ihr Gewalt antun wolle, schlägt sich die Hände blutig, etc.

Juni 1921: Fortdauer der Unruhe, Pat. erkennt ihren Mann nicht mehr, Nahrungsverweigerung, Kräfteverfall. Exitus 18, 6, 21.

Sektionsbefund (Prof. Ricker): Magere Leiche, 1, 55 m. Körperlänge; über dem Kreuzbein und dem Trochanter beginnender Decubitus. Schädeldach nicht verdickt. Dura blass, mässig gespannt, weiche Hirnhaut ödematös. Nach Herausnahme des Gehirns sieht man im Kleinhirnbrükkenwinkel beiderseits eine Geschwulst, links hühnerei, rechts taubeneigross. Vergl. Abbild. 1.

Die linke Geschwulst erstreckt sich in den Porus acust. int. Der Knochen ist nicht arrodiert.

Bei der oberflächlichen Betrachtung des Gehirns wurde ausser den erwähnten mächtigen Tumoren in den Kleinhirnbrückenwinkeln und einem etwa hanfkorngrossen Geschwulstchen im Verlauf des linken Oculomotorius nichts auffälliges gefunden. Dass die basalen Flächen der Kleinhirnhemisphären und die lateralen Flächen des Pons durch die grossen Geschwülste eingedellt waren, versteht sich von selbst. Auch an Querschnitten durch das Gehirn wurde nirgends etwas krankhaftes entdeckt; insbesondere erwies sich die Ventrikeloberfläche für das blosse Auge vollkommen normal.

Am Rückenmark wurde auch an einigen hinteren Wurzeln des oberen Cervikalmarks kleine Knötchen entdeckt, welche aber die Grösse eines Stecknadelkopfes nur wenig überschritten. Sonst boten die Wurzeln des Organes, seine Oberfläche und seine Schnittflächen nichts auffälliges.

Die mikroskopische Untersuchung der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren ergab, dass sie den Akusticuswurzeln auflagen; die Fasern dieses Hirnnerven waren schalenförmig an ihrer medialen Oberfläche ausgebreitet und stellenweise noch als gut erhaltene Bündel zu rekognoszieren.

An anderen Stellen waren die Fasern durch Geschwulstmasse weit auseinander gedrängt und hatten ihre Markhülle fast vollkommen eingebüsst; hier zeigten auch Fettfärbungen deutliche Abbauerscheinungen in einem vorgeschrittenen Stadium. (Freie Fetttröpfchen, Fettkörnchenzellen und fettbeladene Adventitiazellen an den benachbarten Gefässen.) Das Geschwulstgewebe trug in exquisiter Weise alle Kennzeichen des Neuri-

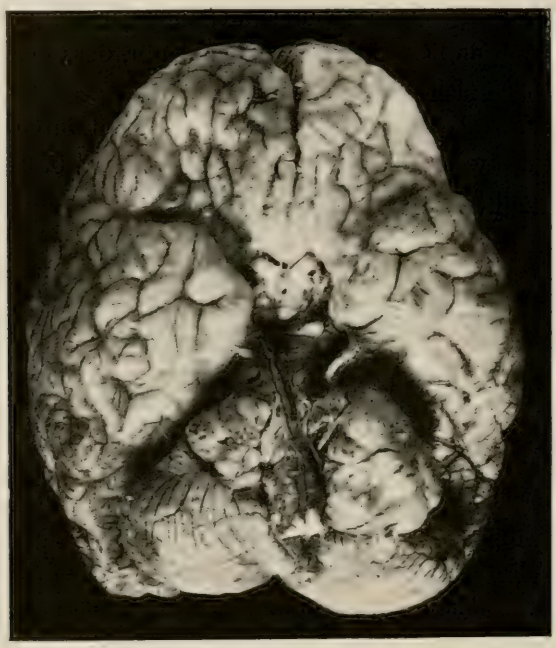


Fig. 1.—Basale Hirnfläche mit zwei symmetrischen Acusticustumoren.

noms, wie es von Verocay und neuerdings in erschöpfender Weise von Antoni beschrieben worden ist. Es lassen sich an ihm zwei verschiedene Bauarten sondern; erstens findet man Gebiete, welche sich im wesentlichen aus spindelförmigen, langgestreckten Zellen mit langen, schmalen Kernen zusammensetzen und wirbelartige Figuren sowie zopfartige Geflechte bilden. Scharfe Zellgrenzen haben diese Gebilde nicht; bei Anwendung der gewöhnlichen Kernfärbungen und der van Giesonfärbung hat man überall den Eindruck, dass hier eine zart fibrilläre syncytiale Grundsubstanz vorhanden ist, in welche die langen Kerne eingestreut sind. Zu betonen ist, dass die Grundsubstanz die Farbreaktionen des leimgeben-

den Bindegewebes nicht liefert. Mit der van Giesonfärbung erscheint sie selbst bei vorhergehender Chromierung in einem orangefarbigen Ton, während auf denselben Schnitten alle leimgebende Substanz, insbesondere das adventitielle Bindegewebe der Gefässe, flammend rot aussieht. Aber auch bei Anwendung von Gliafärbungen sieht man nichts, was dazu berechtigt, diese Grundsubstanz als ein gut definiertes Gliaderivat aufzufassen. Distinkte Fasern, welche den Weigertschen Elementen auch nur entfernt ähnlich sehen, sind nirgends sichtbar; nur eine zarte Längsstreifung lässt sich in der Grundsubstanz mit Gliafärbungen und gelegentlich auch mit Silberimprägnation etwas deutlicher zur Darstellung bringen. Bezüglich der Kerne ist zu bemerken, dass neben den langgestreckten, schmalen Exemplaren häufig auch rundlich und oval geformte Gebilde vorkommen, welche meist mit groben Chromatinkörnern erfüllt sind und ein ziemlich dunkles Kernplasma aufweisen. Oft sind an diesen grossen Kernen Einkerbungen und Abschnürungen zu sehen, die auf eine ziemlich lebhafte Vermehrung durch Amitose hindeuten. Gelegentlich finden sich auch ganz gigantische Kerne, welche die Grösse einer kleinen Spinalganglienzellen erreichen; in diesen übergrossen Exemplaren ist das Kernplasma viel heller und der Chromatingehalt relativ gering. Hinsichtlich der Anordnung der Kerne in diesen fibromähnlichen Tumorpartien ist noch zu erwähnen, dass sie häufig wie die Latten eines Zaunes nebeneinander gereiht und durch eine vollkommen kernlose, zart fibrilläre Gewebszone von einer ähnlichen Kernreihe getrennt sind. Manchmal liegen 3-4 derartige Kernreihen hintereinander, immer durch eine kernlose Zone geschieden. Dieser Punkt ist deswegen bemerkenswert, weil ihn Verocay, Ascaonazy und andere als besonders charakteristisch für die Neurinomnatur derartiger Geschwülste hervorgehoben haben.

Die zweite Art des Geschwulstgewebes ist durch einen ausgesprochen retikulären Abbau gekennzeichnet: die Kerne haben hier meist rundliche Formen, während die sie umgebenden Zellkörper sternförmige Figuren bilden, die mit ihren Ausläufern zusammenhängen. In diesen Gewebsgebieten findet man meist regressive Veränderungen an den Kernen und eine schleimige Metamorphose des Zellplasmas. Hier kommt es auch häufig zu einer vollkommenen Einschmelzung des Gewebes und zur Bildung kleiner haemorrhagischer Herdchen, weil auch die Elemente der Gewebswände regressive Veränderungen meist im Sinne einer hyalinen metamorphose eingehen. Es spricht vieles dafür, dass diese retikulierten

Gebiete der Neurofibrome aus den fascikulären, wie sie zuerst geschildert wurden, hervorgehen, indem sich die ursprünglich zart fibrillierte Zwischensubstanz verändert und allmählich den Weg einer mucinösen Degeneration einschlägt. Die Veränderung der Kerne scheint erst sekundär zu erfolgen.

Auffällig war in beiden Akusticustumoren des vorliegenden Falles das Vorkommen zahlreicher Nervenzellen, welche alle Eigenschaften bipolarer Ganglienzellen besassen. Mit Hilfe von Silberimprägnationen liess sich in ihren Zellkörpern deutlich das bekannte feinmaschige Fibrillengerüst nachweisen, und häufig waren auch die von ihnen ausgehenden Axone über weite Strecken verfolgbar. An ihrer Ganglienzellnatur kann demnach nicht der mindeste Zweifel bestehen, zumal auch ihr Kern die charakteristische Form grosser Bläschen mit einem central gelegenen Kernkörperchen aufwies.

Die erwähnten Knötchen im Oculomotorius und in den hinteren Wurzeln unterscheiden sich von den grossen Akusticustumoren nur insofern, als sie ausschliesslich fascikuläre Struktur zeigen. Hinsichtlich ihrer histologischen Details ist nichts Neues hinzuzufügen.

Bei der mikroskopischen Betrachtung des Rückenmarks begegnet man an den hinteren Wurzeln der etwas überraschenden Tatsache, dass an sehr vielen Segmenten des Cervical-und Dorsalmarkes kleinste Neurinome auftauchen; häufig befinden sie sich unmittelbar vor der Eintrittszone der hinteren Wurzeln in die Rückenmarksubstanz. Sie fallen schon bei schwacher Vergrösserung dadurch auf, dass das Wurzelgewebe hier etwas heller und viel kernreicher als unter normalen Verhältnissen aussieht. Auf den Querschnitten der Wurzeln begegnet man hie und da kleinen Herdchen, in denen die Kerne eine concentrische, resp. zwiebelschalenartige Anordnung um einen central gelegenen Achsencylinder aufweisen. Mitunter bildet ein derartiges Herdchen den einzigen pathologischen Befund auf dem ganzen Wurzelquerschnitt. Vergl. Figur 2. Hier handelt es sich um die bekannte monotubuläre Form des Neurinoms in reinster Prägung. Weiter ist zu bemerken, dass die weichen Rückenmarkhäute ausserordentlich zahlreiche *Chromatophoren* enthalten; überall sieht man dunkle, von einem melaninartigen Pigment erfüllte Zellen, welche meist langgestreckt und mit ihrem grössten Durchmesser senkrecht zur Längsachse des Rückenmarks orientiert sind. Häufig besitzen sie lange, sich gabelförmig teilende Fortsätze; ihr Kern ist meist durch die Pig-

mentmasse verdeckt. Zwischen den Lamellen der Arachnoidea finden sich auch viel freie Pigmentstäubchen, welche aus dem Zerfall derartiger Chromatophoren hervorgegangen sein mögen, weil man nicht selten Exemplaren begegnet, welche ihre scharfen Zellgrenzen eingebüsst haben und offensichtlich einer Degeneration anheimgefallen sind. Ueber die Rückenmarksubstanz selbst ist folgendes auszusagen: grössere Tumoren kommen in ihr nicht vor; insbesondere ist die Gegend des zentralen Ependyms (Substantia gelatinosa centralis) und das Septum longitudinale posterius, wo sich die spinalen Tumoren bei allgemeiner Neurofibromatose mit Vorliebe anzusiedeln pflegen, frei von Veränderungen. Kleinste,

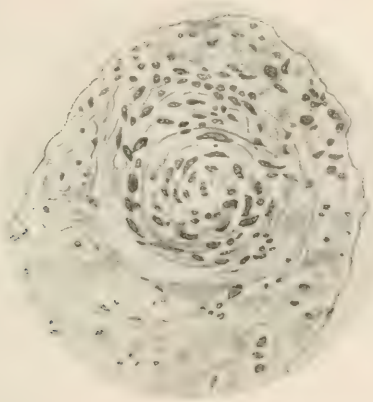


Fig. 2.—Neurinom einer hinteren Wurzel. Monotubuläre Form.

scharf begrenzte Herdchen, welche aus Gliazellen mit zum Teil grossen und chromatinarmen Kernen bestehen, wurden im mittleren Dorsalmark in der Randzone des Seitenstranges vereinzelt angetroffen. Sie stimmen hinsichtlich ihrer feineren Struktur vollkommen mit den kleinen Herden im Gehirn, welche später genau beschrieben werden sollen, überein. Auffällig ist dann weiter das Vorhandensein symmetrisch gelegener tieferer Einkerbungen am Rande der Seitenstränge im Cervikalmark, die in ihrer Lage vollkommen den embryonalen Sulci laterales entsprechen, und als Ausdruck einer ontogenetischen Retardation aufgefasst werden müssen. Schliesslich ist auch noch das Vorkommen zahlreicher Ganglienzellheterotopieen in den Hinter-und Seitensträngen zu erwähnen, weil sich auch in ihnen ein dysgenetischer Moment offenbart. Im Kleinhirn wurden einzelne, in die mittlere Zone der Molekularschicht verlagerte Purkinje-

sche Zellen und einige zweikernige Zellen dieser Art beobachtet. Pons und Mittelhirn boten abgesehen von den durch den Druck der Brückenwinkeltumoren hervorgerufenen Formverschiebungen nichts besonderes.

Der histologisch interessanteste Befund wurde im *Grosshirn* erhoben; er besteht darin, dass überall in der Hirnrinde, im Hemisphärenmark und in den Basalganglien kleine Zellhaufen liegen, welche nach der Art der sie zusammensetzenden Elemente gliösen Ursprungs sein müssen. In der Hirnrinde sind sie in einzelnen Windungen ziemlich zahlreich, in anderen

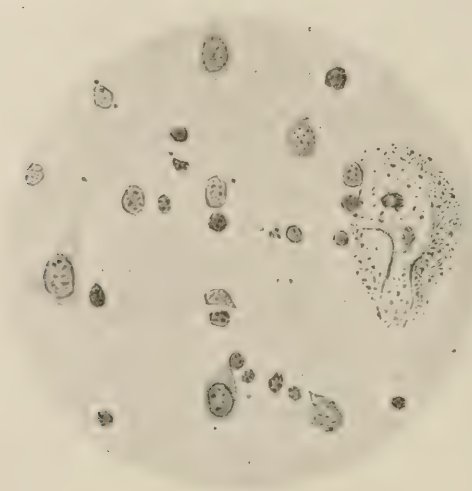


Fig. 3.—Riesengliazelle mit grossem Kern. Scharlachfärbung. Die Fettkörnchen im Zellkörper sind im Originalpraeparat rot gefärbt.

Windungen tauchen sie nur spärlich auf; sie sind zwar sämtlich von mikroskopischer Kleinheit, zeigen aber doch bezüglich ihrer Flächenausdehnung auf den üblichen Querschnitten weitgehende Differenzen. Die allerkleinsten von ihnen bestehen nur aus wenigen Zellen, manchmal scheint auch nur eine einzige grosse Zelle den «Herd» zu bilden. Vergl. Figur 3. Eine Prädilektion der Herdchen für eine bestimmte Schicht der Rinde scheint nicht zu bestehen; man begegnet ihnen in den tiefen Schichten fast ebenso häufig wie im Stratum zonale. Figur 4 zeigt zwei typische Zellkomplexe der fraglichen Art in der lamina pyramidalis in der vorderen Centralwindung, wie sie sich in einem Nisslpräparat präsentieren. Man erkennt an dieser, einem Mikrophotogramm nachgebildeten Reproduktion, dass sie sich aus dicht gedrängten Kernen zusammenset-

zen und dass sie in einer sich von der Nachbarschaft durch eine etwas dunklere Färbung abhebenden, plasmatischen Grundsubstanz liegen. Schon bei dieser schwachen Vergrösserung sieht man ferner, dass die Grösse der Kerne eine recht variable ist, und dass sich neben hellen und grossen Elementen viel kleine Gebilde finden, welche mit den kleinen Kerntypen der normalen Glia vollkommen übereinstimmen. Bei der Betrachtung mit stärkeren Vergrösserungen ist schliesslich erkennbar, dass die grösseren Kerne grobkörniges Chromatin in lockerer Anordnung enthalten. Scharfe Zellgrenzen lassen sich innerhalb der Komplexe meist nicht erkennen; man hat fast stets den Eindruck, dass die Kerne in ein

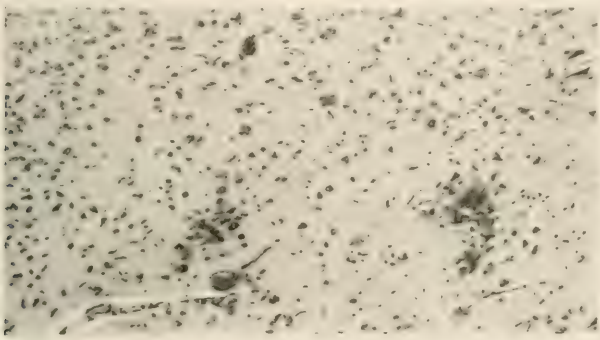


Fig. 4.ª—Gliaherde in der Hirnrinde.

ziemlich kompaktes plasmatisches Syncytium eingeschlossen sind. Nur am Rande der Herde oder da, wo die pathologischen Zellformen vereinzelt auftreten, lässt sich ein abgrenzbarer Zellkörper von bald grösserer, bald geringerer Ausdehnung nachweisen; häufig ist die plasmatische Grundsubstanz der Herde von massenhaften Pigmentkörnchen durchsetzt. Dadurch werden die Herdchen schon am ungefärbten Präparat erkennbar, weil sie dem Gewebe einen bald rauchgrauen, bald gelblichen Grundton verleihen. Mit basischen Anilinfarbstoffen färben sich die Körnchen nur wenig, mit Cresylviolett z. B. in einen schmutzig blaugrünen Farbton. Mit Fettfarbstoffen tingieren sie sich nur leicht orangefarbig; dabei ist aber zu erwähnen, dass innerhalb der Herde echte Fetttropfen sogar in ziemlich reichlicher Menge vorkommen können, welche mit den Pigmentkörnern nicht identifiziert werden dürfen. Die Eigenfarbe des Pigmentes und seine Reaktionen sprechen dafür, dass es sich hier um einen

Körper handelt, welcher dem lipoiden Ganglienzellpigment nahesteht. An anderen Stellen des Centralnervensystems findet sich in den Herden auch ein melaninartiger Stoff, wie gleich noch geschildert werden soll.

Die Parenchymbestandteile des Nervensystems, die Ganglienzellen und Nervenfasern, werden da, wo die Herde auftauchen, nicht vollkommen vermisst; manchmal sieht man sogar ziemlich zahlreiche, noch gut erhaltene Ganglienzellen mitten in ihnen. Auch an den Nervenfasern ist häufig fast gar kein nennenswerter Unterschied, weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht, gegenüber der normalen Nachbarschaft nachweisbar; ja man begegnet in den äusseren Rindenschichten gar nicht selten der überraschenden Tatsache, dass die markhaltigen Nervenfasern im Bereich der Herde hinsichtlich ihrer Anordnung verdichtet sind. In Figur 5 ist eine derartige Stelle reproduziert, wie sie sich bei Anwendung einer Markscheidenfärbung darbietet. Man sieht hier im Niveau der dritten Rindenschicht eine sich von ihrer Nachbarschaft durch ihre dunkle Färbung scharf abhebende rundliche Partie, in welcher die Marktäserchen, welche zum Teil den Ausläufern der Radii, zum Teil tangential verlaufenden Fasern angehören, zu einem dichten Filz verwebt sind. Die Ganglienzellen sind im Bereich dieses Fleckes an Zahl stark vermindert. Nur bei Betrachtung der entsprechenden Stelle an Kern-und Gliafärbungen sieht man, dass im centralen Teil des Fleckes die wiederholt erwähnten Zellen liegen, welche mit grossen gliösen, zum Teil übergrossen Kernen ausgestatted sind. In dem vorliegenden Markfaserbilde markiert sich das zugehörige Zellkonglomerat durch eine hellere, fast central liegende Stelle. Markfaserflecke von ganz ähnlichem Aussehen findet man in der Hirnrinde ganz normaler Individuen gar nicht selten. C. Vogt hat sie eingehend beschrieben und als *Plaques fibromyéliniques* bezeichnet. Ihre Form ist eine recht variable, bald bilden sie auf dem Schnitt kreisrunde Flecken, bald

Fig. 5.—Markfaserfleck in der Grosshirnrinde mit centraler Anhäufung von gliösen Zellkomplexen.

streifen-und trichterartige Formationen, welche von der Oberfläche der Windung bis in die tiefen Schichten hineinreichen können. Häufig ist ihr Berührungspunkt mit der äussersten Rindenschicht durch eine kleine dellenförmige Einsenkung der Oberfläche markiert. Die Flecken sind übrigens auch in der Hirnrinde der Affen von *C. und O. Vogt* entdeckt worden. Die genannten Autoren sehen in dem von ihnen entdeckten *État marbré des Striatums*, welchen sie als die histopathologische Grundlage der Athetose double, resp. der Littleschen Krankheit, betrachten,

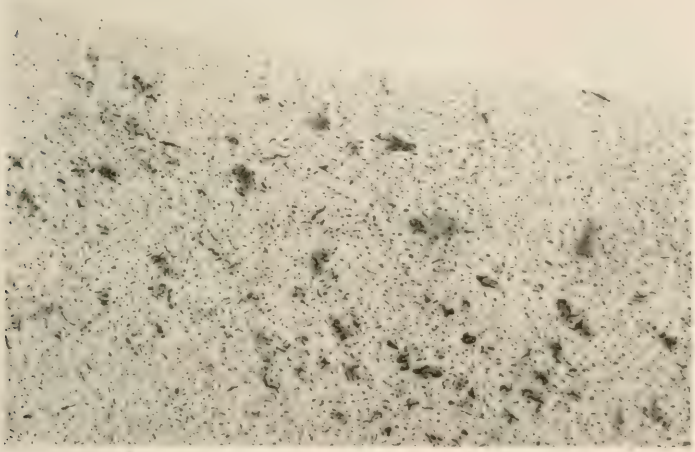


Fig. 6.—Zahlreiche gliogene Zellkomplexe in ventralen Gebiet des. Nucl. caudatus.

einen genetisch gleichwertigen Befund; es handelt sich wie *Bielschowsky* betont, um eine auf frühzeitiger Keimschädigung beruhende Entwicklungshemmung. Das merkwürdige und absonderliche der Markfleckenbildung in der Rinde des vorliegenden Falles besteht darin, dass hier der Nervenfaserfilz örtlich ausnahmslos an das Vorhandensein pathologischer Zellhaufen gebunden ist.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass man mit Hilfe der uns zu Gebote stehenden elektiven Gliafärbungen eine Gliafaserproduktion an den Zellen der pathologischen Herdchen niemals nachweisen kann; da wo man innerhalb ihres Bereiches faserbildende Astrocyten oder freiliegende Weigertsche Fasern antrifft, rühren sie nachweislich von präformierten Gliazellen der nächsten Nachbarschaft her. Das lässt sich an der Pigment-

losigkeit ihrer Zellkörper, an deren scharfer Begrenzung und an der Beschaffenheit ihrer Kerne erkennen.

Die interessantesten Bilder liefert der vordere und basale Teil des Nucl. caudatus und das hier noch continuierlich mit ihm zusammenhängende Putamen. Schon bei schwacher Vergrösserung sieht man hier an Nisslpräparaten und Kernfärbungen den Querschnitt des Organes von pathologischen Zellkomplexen übersät. Figur 6 ist dem genannten Teil des Striatums entnommen; es handelt sich um eine mikrophotographische Reproduktion. Die Zellkomplexe sind hier auf den ersten Blick zu erkennen, weil sie sich durch ihre dunkle Farbe und ihre ziemlich scharfen Grenzen von dem benachbarten Gewebe gut abheben. Bei etwas stärkerer Vergrösserung des Schnittes, wie sie in Figur 7 vorliegt, sieht man auch, dass diese Herdchen aus morphologisch recht verschiedenen Elementen zusammengesetzt sind. Zum Teil handelt es sich um grosse Zellen mit gewaltigen, unregelmässig gestalteten Kernen, zum Teil um Gliakerne, welche hinsichtlich ihrer Form und Struktur von den gewöhnlichen Typen der normalen Glia kaum abweichen. An einzelnen Stellen lässt sich auch erkennen, dass die Plasmakörper der grösseren Zellgebilde continuierlich mit anderen zusammenhängen; der dunkle Grundton im Bereich der Herde ist dadurch bedingt, dass sich hier überall wieder viel intraplasmatisches Pigment vorfindet. Neben einer gelblichgrünen lipochromartigen Substanz ist hier auch viel Melanin abgelagert; es besteht aus dunklen Körnchen von schwarzbrauner Eigenfarbe und ist viel lokkerer in den Zellkörpern angeordnet als das gelbe Pigment. Vielfach geraten diese melaninhaltigen Zellen in Zerfall, und dann findet man freiliegende Melaninkörnchen auch in der Grundsubstanz ihrer Umgebung und in der Adventitia der nachbarlichen Gefässe. Auch Chromatophoren von ähnlicher Beschaffenheit, wie sie in der weichen Haut des Rückenmarkes ge-

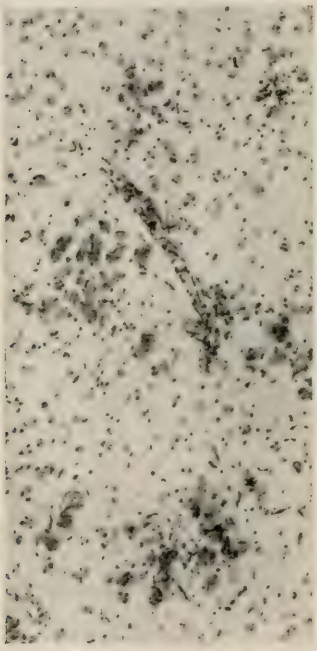


Fig. 7 —Dieselben Zellkomplexe wie in fig. 6 bei stärkerer Vergrösserung.

funden wurden, lassen sich hier in der Adventitia, besonders der gröberen Gefässtämme, nachweisen.

Bei Anwendung von Fettfärbungen treten die pathologischen Zellkonglomerate mit grosser Schärfe hervor, weil sich in ihrem Bereich immer zahlreiche Fettropfen vorfinden. In Figur 8 ist eine derartige Stelle nach einem Herxheimerschen Präparat illustriert; wir sehen hier einen Haufen mittelgrosser Kerne, an derem gliogenen Ursprung gar kein Zweifel bestehen kann und dazwischen eine Unmenge von Fetttropfen recht verschiedenen Volumens. Neben ausserordentlich feinen, staubfür-

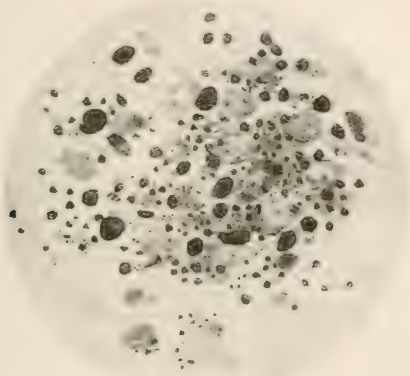


Fig. 8.—Gliogener Herd in Putamen. Fettfärbung. Frischer Markzerfall. Die hier als schwarze Kugeln hervortretenden Fetttropfen sind im originalpraep. rot tingiert.

migen Gebilden finden sich recht beträchtliche Kugeln, wie man sie bei intensivem Markzerfall anzutreffen pflegt. Wahrscheinlich stammt auch das fettige Material hier aus verschiedenen Quellen; zum Teil geht es sicher aus einer fettigen Metamorphose der in dem Herde vereinigten Zellkörper hervor. Dafür spricht in ganz eindeutiger Weise der Umstand, dass man feine Fettstäubchen auch in den pathologischen gliösen Solitärzellen antrifft. Figur 3 zeigt das in prägnanter Weise: hier liegt ein riesiger Gliakern, der an Volumen die benachbarten Pyramidenzellen weit übertrifft, er ist von einem fetterfüllten Plasmasaum umgeben. Die groben Fetttropfen können aber kaum auf diesem Wege entstanden sein; jedenfalls liegt es viel näher, degenerative Veränderungen an den die Herde durchziehenden Nervenfäserchen dafür verantwortlich zu machen. Positive Anhaltspunkte für die Berechtigung dieser Annahme bieten Stellen,

wo die Herdchen in die den Nucl. caudatus, resp. das Putamen durchziehenden Markfaserbündel eingeschlossen sind. Hier lässt sich dann neben der Fettanhäufung eine Lichtung im Verlaufe des betreffenden Bündels nachweisen. Uebrigens zeigen schon die Weigertschen Markscheidenpräparate an solchen Stellen dunkle Tropfen, welche nur auf zerfliessendes Myelin bezogen werden können. Die Fettfärbungen sind für die Aufdeckung kleinster Herdchen wertvoller als alle anderen Methoden, weil sie durch die Darstellung lipoider Zerfallprodukte auf Stellen hinweisen, welche man sonst übersehen würde; denn es kommt gar nicht selten vor, dass die Kerne in diesen kleinsten Herdchen durch ihre Form und Struktur sich von gewöhnlichen Gliakernen kaum unterscheiden und in so geringer Zahl bei einander liegen, dass man ihren Herdcharakter nicht zu erkennen vermag.

Die Cyto-und Myeloarchitektonik des Striatums ist auch in den betroffenen Gebieten nicht wesentlich gestört. Zwischen den Herden sieht man überall die guterhaltenen Ganglienzellen von kleinem und grossem Typus, und auch an den radiär verlaufenden zarten Faserbündeln ist, wenn sie nicht gelegentlich einmal von einem kleinen Herdchen durchsetzt sind, nichts besonderes nachweisbar. Auffällig ist nur die ependymäre Zone des Nucl. caudatus; der epithaliale Ueberzug ist zwar überall gut erhalten, aber in dem erkrankten ventralen Gebiete sehr stark gefaltet. Die subependymäre Schicht ist hier von ungewöhnlicher Breite und viel kernreicher, als man unter normalen Verhältnissen zu sehen gewöhnt ist. An einzelnen Stellen dringen streifen-und trichterförmige Fortsätze, die sich auch durch einen starken Gliafasergehalt auszeichnen, in das eigentliche parenchymtragende Gewebe der Nachbarschaft vor. In der Nachbarschaft des Ependyms finden sich auch zahlreiche Herde von besonderer Grösse. Im Globus pallidus (dem Palaeostriatum neuerer Autoren) sind dagegen Herde nur in geringer Zahl vorhanden; am häufigsten begegnet man ihnen noch im äusseren, dem Putamen benachbarten Abschnitt dieses Organteils. Im allgemeinen stimmen sie bezüglich ihres feineren Baues mit den Herden in der Hirnrinde und im Striatum überein; man findet aber auch Stellen, an denen der Herdcharakter fast bis zur Unkenntlichkeit verwischt ist, und die sich bei der Betrachtung mit schwacher Vergrösserung nur als ganz kleine unscharf begrenzte Pigmentflekken präsentieren. Ihr Gehalt an Kernen und Zellen ist weit geringer als derjenige der typischen Herdchen. Da man aber bei der Betrachtung mit

stärkerer Vergrösserung im Zentrum solcher Flecken mitunter grosskernige Gliazellen antrifft, die denjenigen in den zellreichen Haufen vollkommen gleichen, so kann über die enge Zusammengehörigkeit beider Herdarten kein Zweifel bestehen. Im Globus pallidus begegnet man auch *vereinzelten* melaninhaltigen Gliazellen von erheblichem Umfang und langen sich verästelnden Ausläufern. Ihr Gliacharakter dokumentiert sich vor allem durch den Chromatinreichtum ihrer Kerne und das Fehlen aller den Ganglienzellen eigentümlichen Bestandteile der Zellkörper. Auch das Pigment, welches in den grösseren Flecken des Striatums enthalten ist, besitzt vorwiegend die Eigenschaften des Melanins und diejenigen Zellen, welche es produzieren, scheinen zu regressiver Metamorphose noch mehr zu tendieren als die Zellen der typischen Plaques. Daher kommt es auch, dass man an den Gefässwänden in der Nachbarschaft, besonders in ihrer Adventitia, häufig melaninhaltige Bindegewebszellen antrifft. Für einen langsamen Transport der Pigmentkörnchen von den sie produzierenden Zellen zu den Gefässen und die secundäre Depotbildung in deren Wandzellen spricht der Umstand, dass Melaninkörnchen und grünliche Abbaustoffe frei in der Grundsubstanz vorkommen.

An diesem Fall von Neurofibromatose sind also folgende Befunde von Interesse. Bei der makroskopischen Betrachtung erweist sich die Beteiligung des peripherischen Nervensystems als eine geringe. Neben zwei symmetrischen Kleinhirnbrückenwinkeltumoren finden sich nur wenige Knötchen im proximalen Stammgebiet des Oculomotorius und in einigen hinteren Wurzeln. Die Nerven der Extremitäten erschienen bei der Sektion vollkommen unverändert. In den hinteren Wurzeln wurden dann bei der mikroskopischen Betrachtung noch sehr viele kleine Herde entdeckt, welche alle charakteristischen Eigenschaften des sogenannten Neurinoms besassen, und sich in ihren winzigsten Exemplaren mit seltener Deutlichkeit auf eine Ueberschussproduktion der Schwannschen Zellen an einzelnen Nervenfasern zurückführen liessen.

Im Rückenmark ist das Vorhandensein überaus zahlreicher Chromatophoren in der weichen Haut, das Vorkommen zahlreicher Ganglienzellheterotopieen in die weisse Substanz und das Erscheinen kleinster gliogener Zellherdchen in der Randzone der Seitenstränge bemerkenswert. Das, was uns hier am meisten interessiert, sind die *Befunde im Grosshirn.* In der Hirnrinde, im Mark der Hemisphäre und in ganz enormer Entfaltung im vorderen und ventralen Teil des Corpus striatum liegen Herd-

chen, welche aus dicht angeordneten Zellen bestehen. Die Kerne dieser Zellen sind ausserordentlich polymorph; neben riesigen Gebilden, welche an Volumen mittelgrosse Ganglienzellkörper überragen können, finden sich in derselben Gruppe häufig zahlreiche Exemplare, welche sich von den dunkeln und helleren Kernformen der normalen Glia nicht unterscheiden. Je grösser das Volumen des Kernes ist, umso geringer ist gewöhnlich sein Chromatingehalt; d. h. umso weiter liegen die einzelnen Chromatinkörnchen in dem meist ziemlich hellen Karyoplasma von einander entfernt. Auch mehrkernigen Exemplaren mit randständigen Kernen begegnet man in den Herdchen ziemlich oft. Amitotische Abschnürungen und Einkerbungen an den Kernmenbranen sind fast überall zu beobachten. Wie Bielschowsky schon früher nachgewiesen hat, ist das Fehlen einer geordneten Korrelation zwischen Kern-und Zellteilung für diese Gebilde sehr charakteristisch; etwas ähnliches wird bei den analogen Zellformen in den Herden der tuberösen Sklerose beobachtet. Auch auf das Vorkommen heller cystenartiger Einschlüsse in der Substanz des Zellkörpers hat Bielschowsky früher schon bei einem ähnlichen Fall von centraler Neurofibromatose hingewiesen; in der Mitte dieser hellen Zellbezirke finden sich nicht selten dunkle Stäbchen in manchmal rosettenartiger Anordnung. Je zahlreicher die Kerne innerhalb eines Zellkörpers oder eines Zellsyncytiums sind, umso zahlreicher sind auch die ihnen benachbarten stäbchenhaltigen Vakuolen; es handelt sich hier um sogenannte Centralkörperchen, wie sie in ähnlicher Weise von H. Lewy in grossen Gliomzellen beschrieben worden sind. Auch isolierte Riesenzellen mit ganz gigantischen Kernformen tauchen ab und zu in der Hirnrinde auf.

Das normale cyto-und myeloarchitektonische Bild der grauen Substanz wird durch das Auftreten der Zellschwärme nur wenig berührt. Da, wo ein grösserer Zellhaufen liegt, sind die Ganglienzellen in der Regel an Zahl reduziert. Die Markfasern können aber in ihrem Bereich eine *scheinbare* Vermehrung erfahren; sie sind in der Hirnrinde häufig zu Markfilzen verdichtet, welche den *Plaques fibromyéliniques* C. Vogts in der normalen Rinde sehr ähnlich sind.

Von besonderer Bedeutung ist das massenhafte Auftreten der Herdchen in der Nähe der Ventrikelwand des Vorderhorns im Striatum, weil in dieser eigenartigen Lokalisation ein wichtiger Hinweis auf ihre Entstehung liegt.

Bevor wir in die Diskussion über die Bedeutung und den Ursprung dieser Zellen eintreten, sei kurz auf die in der Literatur vorhandenen Beobachtungen ähnlicher Art hingewiesen. Die Ausbeute ist da eine recht geringe; denn Hirnveränderungen scheinen bei der Recklinghausenschen Krankheit zu den grossen Seltenheiten zu gehören, wobei man sich allerdings darüber klar sein muss, dass die bisherigen Untersucher dem Centralorgan deswegen nicht die nötige Beachtung geschenkt haben, weil sie beim Fehlen makroskopischer Veränderungen nach mikroskopischen Anomalien nicht gesucht haben mögen. Dass relativ weitgehende Veränderungen in der Substanz des Gehirns auch da vorliegen können, wo das makroskopische Bild nichts Verdächtiges aufweist, lehrt unser Fall.

Die ersten, welche atypische Zellbefunde in der Hirnrinde beobachtet haben, sind *Henneberg* und *Koch;* sie berichten darüber in ihrer Arbeit «Ueber centrale Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Akusticusneurome)». Ihre Beschreibung deckt sich mit dem, was wir im vorliegenden Falle gesagt haben, fast volkommen. In der Hirnrinde begegnen ihnen in ihren Fällen Gruppen von Zellen, die an keine bestimmte Schicht gebunden sind und sich bereits bei Lupenvergrösserung als dunkle Sprenkelungen bemerkbar machen. Einzelne Zellhaufen zeigen die Grösse eines Stecknadelkopfes und sind dann makroskopisch sichtbar. «Die Kerne sind sehr polymorph, vorwiegend rundlich und oval, häufig aber auch nierenförmig, lappig und mit Fortsätzen versehen. Bei Doppelfärbung sieht man um jeden Kern ein ziemlich reichliches und ganz unscharf begrenztes Protoplasma. Zellfortsätze lassen sich nirgends erkennen. Vereinzelt sieht man mehrkernige Gebilde; Uebergangsformen zwischen den beschriebenen Zellen und den normalen grossen bläschen förmigen Gliakernen lassen sich vielfach konstatieren. Beziehungen der Zellhaufen zu den Gefässen bestehen nicht. In Präparaten mit Markscheidenfärbung treten die Zellhaufen als helle Flecken zwischen den Markstrahlen deutlich hervor. Vereinzelte Markfasern durchsetzen sie.» Auf die Histogenese dieser Zellschwärme gehen die Autoren nicht näher ein.

Eine ähnliche Beobachtung ist dann von *Hulst* publiziert worden, der die unscharfe Begrenzung des Protoplasmas an den Zellen der fraglichen Haufen hervorhebt. Ein deutlich umschriebener Plasmaleib liess sich nicht darstellen; höchstens war die ganze Grundsubstanz im Bereich der Haufen etwas stärker mit Eosin gefärbt. Die Polymorphie der Kerne scheint in

diesem Fall keinen erheblichen Grad erreicht zu haben, denn er sagt von ihnen, dass sie nur etwas grösser als die normalen Gliazellen seien.

Eine weitere hierhingehörige Beobachtung stammt von *Verocay* welcher auch die unscharfe Begrenzung des Protoplasmas der Zellen und eine weitgehende Polymorphie der Kerne in den Plaques erwähnt. In den grösseren Herden hat er auch mehrkernige Zellen mit deutlichen Fortsätzen gesehen, bei denen sich Fasern herausdifferenzieren sollen; mit der Weigertschen Gliafärbung seien sie wenigstens streckenweise darstellbar.

Einen sehr wichtigen Fall haben dann *Orzechowski* und *Nowicki* publiziert, welcher durch die Vielgestaltigkeit der bei ihm erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde ausgezeichnet ist. Neben zahlreichen Neurofibromen an den peripherischen Nerven, zentralen Tumoren im Rückenmark und der Oblongata und einer herdförmigen gliösen Sklerose im Bereich des Gyrus lingualis beschreiben sie Herde grosser typischer Zellen, die in grösster Menge in der grauen Hirnrinde vorkommen. Auch sie betonen die variable Form und Grösse der Kerne, sowie das Auftreten mehrerer Kernexemplare in demselben Zellkörper. Auch das Vorkommen von Pigment in einzelnen Herden ist ihnen nicht entgangen; es färbt sich in Thioninpräparaten in einem schmutziggrünen Farbton. Manchmal nehme es kleine Felder ein, deren Form und Grösse sich mit den atypischen Zellen deckt. Oft sähe man die blassen Zellkonturen noch unter dem Pigment hindurch scheinen. Bei der Anwendung der Unna-Pappenheimschen Methode nehme es stets eine schöne rote Färbung an, was beweise, dass es acidophil sei. Die Autoren fassen die Elemente der Herdchen als Gliazellen auf.

Ein ähnlicher Fall wie der letztgenannte ist von *Maas* mitgeteilt worden; auch bei ihm ist die Vielgestaltigkeit und Verschiedenartigkeit der pathologischen Produkte höchst eigenartig. Hier finden sich nebeneinander zahlreiche Neurofibrome an den peripherischen Nerven und Wurzeln, zentrale Ependymtumoren mit markhaltigen und marklosen Nervenfasern, spinale Gliose mit Höhlenbildung, Syringomyelie, Duraendotheliome und massenhaft kleine Zellhaufen in der Hirnrinde. Die Zellschwärme in der Hirnrinde des *Maas'schen* Falles hat *Bielschowsky* an ihm freudlichst überlassenem Material schon vor langer Zeit persönlich untersucht, und damals auf die Ueberinstimmung der sie zusammensetzenden Gebilde mit denjenigen hingewiesen, die wir in den Rindenknoten der tuberösen

Sklerose anzutreffen pflegen. Auch in diesem Fall war die Polymorphie der Kerne, das Auftreten riesiger Kernformen in relativ schwach entwikkelten und zu regressiver Metamorphose neigenden Protoplasmakörpern sowie die syncytiale Verschmelzung der Zellkörper in ganz charakteristischer Weise ausgeprägt. Von den andern uns bekannten Fällen wich er nur insofern etwas ab, als isolierte grosse Zellen nicht gefunden wurden, und die gliösen Reaktionserscheinungen in der Nachbarschaft der Herde stellenweise etwas intensiver waren, als es sonst der Fall zu sein scheint; aber diese Punkte sind von unerheblicher Bedeutung.

Eine sehr sorgfältige Beschreibung hat dann auch noch *Nieuwenhuijse* von den Veränderungen bei einem hierhin gehörigen Falle von Neurofibromatose geliefert. Die unscharfe Begrenzung des Protoplasmakörpers, die Vielgestaltigkeit der Kerne und das Vorkommen von lipoiden Degenerationsprodukten in den Zellen hat auch er festgestellt. Ihm ist auch aufgefallen, dass die Markscheidenpräparate der Hirnrinde im Bereich der Zellgruppe einen merkwürdigen Befund liefern: er hat hier eine deutliche Zunahme der Markfasern beobachtet. «Sie haben meistens die gewöhnliche Form und Dicke, nur einige Fasern sind etwas dicker als normal; dabei zeigen sie eine ziemlich regelmässige Anordnung, so dass man den Eindruck gewinnt, dass die praeexistierenden nackten Nervenfasern sich abnormaliter mit Myelin umhüllt haben.»

Atypische Zellgruppen in den Grosshirnhemisphären bilden bei allen Fällen von Neurofibromatose, bei denen Veränderungen in der Gehirnsubstanz selbst konstatiert werden konnten, den regelmässig wiederkehrenden Befund. Alles andre ist nicht konstant. Die Mehrzahl der hier herangezogenen Fälle bietet allerdings ausserdem noch anders geartete Atypieen; erstens kommen Bindegewebsansammlungen um die von der Oberfläche in die Gehirnsubstanz eindringenden Gefässe vor, und zweitens Proliferationserscheinungen an der Glia von tumorartiger Beschaffenheit. In den Fällen von *Hulst*, *Verocay*, *Orzechowski* und *Nowicki* waren diese gliösen Excessivbildungen schon makroskopisch als Rindengeschwülste kenntlich. Von den zuletzt genannten Autoren werden sie in histologischer Hinsicht mit den Knoten der tuberösen Sklerose identifiziert. So interessant diese Befunde von allgemein pathologischen Gesichtspunkten aus betrachtet auch sind, wollen wir sie hier einer näheren Diskussion nicht unterziehen. Nur über die stets wiederkehrenden Zellgruppen möchten wir noch einiges bemerken: schon die Tatsache, dass wir in

demselben Komplexe allen Uebergangsstufen von normalen Gliakernen bis zu den grossen mit Riesenkernen und deutlichen Zellkörpern ausgestatteten Gebilden begegnen, kann an ihrer gliogenen Herkunft kaum einen Zewifel aufkommen lassen. Eine nähere Beziehung zu dem Gefässapparat besitzen sie keinesfalls; dass man kleinere und grössere Gefässe in ihrem Bereich und in ihrer Nachbarschaft häufig antrifft, versteht sich bei dem Gefässreichtum des Gehirngewebes und speziell seiner grauen Substanz ganz von selbst. Als ein weiteres Argument für ihre gliogene Herkunft kann dann die Aehnlichkeit gelten, welche sie mit den Zellen grosszelliger Gliome und den Monstreformen reaktiv wuchernder Gliazellen besitzen. Dass auch die in den Zellkörpern beobachteten centrosomenartigen Strukturen nach dieser Richtung verwertbar sind, wurde bereits erwähnt. Tatsächlich sind sich wohl auch alle Autoren über ihren Ursprung jetzt einig. Nur über die Deutung gewisser Begleiterscheinungen bestehen Differenzen. Das gilt vor Allem von den Markfasergeflechten in der Rinde. Es wurde bereits erwähnt, das *Nieuwenhuijse* den Grund für ihr Zustandekommen in der atypischen Markbekleidung sonst nackter Fäserchen erblickt; *Bielschowsky* hat diese Auffassung nicht acceptiert und zwar aus folgenden Gründen. Das Auftreten der Markfasergeflechte ist erstens in den Rindenherden kein gesetzmässiges. In dem erwähnten Fall von *Henneberg-Koch*, der daraufhin nachgeprüft werden konnte, und bei dem die Herde infolge ihrer Grösse schon makroskopisch in den Präparaten erkennbar waren, hatten sie das Aussehen heller Flecken, welche zwischen den Markstrahlen deutlich hervortraten. Schon diese Tatsache allein beweist, dass es sich hier um keinen gesetzmässigen Befund handeln kann, der eine wesentliche Seite des Prozesses berührt; in dem *Mass'schen* Falle, der daraufhin von *Bielschowsky* untersucht werden konnte, präsentierten sich im Markscheidenpräparat die grösseren Herdchen als helle Flecken. Nur die kleineren stimmen in ihrem Aussehen mit der von *Nieuwenhuijse* gegebenen Beschreibung und den Befunden überein, welche von uns bei dem vorliegenden Falle erhoben wurden. *Bielschowsky* hat vor Jahren die Meinung vertreten, dass es sich hier um eine Folgeerscheinung der eigenartigen Plasmaanhäufung in der gliösen Grundsubstanz handelt, welche durch das Vorhandensein der dicht beieinander liegenden und zum Teil syncytial mit einander verbundenen grossen Zellen hervorgerufen wird. Bei dem Differenzierungsverfahren, wie es die Technik der üblichen Markscheidenfärbungen verlangt,

werde hier die Farbe intensiver als in der normalen Umgebung festgehalten; dafür spreche schon der dunklere Grundton des gesamten Herdareals. Die feineren Markfäserchen bleiben eben auch dann noch gefärbt, wenn Elemente gleichen Kalibers in der Umgebung des Herdes duch die Differenzierung entfärbt sind. Das Bild ändere sich erst dann, wenn bei grösserer Raumentfaltung der Tumoren die in ihnen eingeschlossenen Markfasern zugrunde gegangen sind: dann resultieren natürlich auch im Weigert-Palpräparat helle Flecke. Die in den Zellgruppen vorhandenen Plasmamassen umgeben also alle präformierten Gewebsbestandteile wie ein Schutzmantel und erhöhen dadurch ihre Farbbeständigkeit. Die Erfahrung, welche wir bei unserem Fall gemacht haben, lehrt, dass die gennanten Faktoren für sich allein das Zustandekommen der Markfasergeflechte nicht erklären können. Es muss dabei noch etwas anderes wirksam sein; denn wenn man ihre Lokalisation näher betrachtet, so sieht man, dass sie sich oft nicht auf den Zellhaufen beschränken, sondern dessen Grenzen mehr oder weniger weit überschreiten. Das Gesamtbild lässt sich wohl am zwanglosesten damit erklären, dass im ganzen Bereich der Markfaserfilze die gliöse Grundsubstanz, d. h. das zarte—im normalen Präparat bald feinkörnig, bald retikuliert erscheinende—Symplasma eine Entwicklungshemmung erfahren hat. Für den zentralen Teil der Markfaserflecken, wo dieses normale Symplasma durch die plumpen Körper grosser Zellen ersetzt wird, bedarf diese Annahme kaum noch einer weiteren Begründung; aber auch für ihre Peripherie dürfen wir etwas ähnliches annehmen, wenn sich hier die Entwicklungsstörung auch nur noch in einer stärkeren Anreicherung des Gewebes mit Gliakernen und in dem Fehlen der Ganglienzellen bemerkbar macht. Es wird also durch die abnorme Ansiedlung der Zellhaufen sowohl die Differenzierung wie die normale Raumentfaltung der grauen Substanz beeinflusst. Diejenigen Parenchymelemente, welche sich an Ort und Stelle entwickeln, d. h. die Ganglienzellen, fallen aus oder gehen frühzeitig zugrunde; dagegen bleiben die von andern Stellen des Zentralorgans dem veränderten Gebiet zuströmenden Nervenfasern erhalten. Infolge der geringeren Raumentwicklung des betreffenden Areals müssen sie aber näher aufeinander rükken, als es im normalen Rindengewebe der Fall ist. Durch diesen Modus videndi wird auch eine Brücke zum Verständnis der in der Rinde sonst normaler Gehirne vorkommenden Plaques *Plaques fibromyéliniques* C. *Vogts* geschlagen, welche von ihr auch als kleine Missbildungen angesehen

werden. Dafür, dass auch hier Mängel der Differenzierung und Raumentfaltung in der gliösen Grundsubstanz die Grundlage der Veränderungen bilden, lässt sich die Tatsache geltend machen, dass sich die Lage der Plaques gar nicht selten durch kleine trichterförmige Einziehungen an der pialen Oberfläche der Windungen markiert. Die Annahme *Nieuwenhuijses*, dass das eigenartige Bild durch die atypische Myelinumkleidung sonst markloser Nervenfäserchen zustande kommen soll, widerstrebt aller pathologischen Erfahrung; wir können uns nicht vorstellen, dass ein so labiler Gewebsbestandteil, wie es die Markscheide der zentralen Nervenfaser ist, in einem pathologisch als krankhaft oder minderwertig gekennzeichneten Rindengebiet eine quantitative Zunahme durch den krankhaften Prozess selbst erfahren soll.

Mit der Erkenntnis, dass die Elemente der Zellhaufen gliaähnliche Gebilde sind, ist unser Kausalitätsbedürfnis aber nicht befriedigt; es bleibt vor allem das Problem bestehen, woher es kommt, dass diese Zellen in einer konstanten und eigenartigen Gruppierung die ganze Substanz der Grosshirnhemisphären durchdringen. Zu seiner Lösung bietet uns die Embryologie den Schlüssel.

Wir wissen dank der Forschungen von *Ramón y Cajal*, von *Lenhossék*, *Retzius* und anderen, dass die Gliazellen in der Substanz des reifen Zentralorgans von abgewanderten Sprösslingen des ependymären Epithels herrühren, an denen sich auf der Wanderung mannigfaltige Differenzierungsvorgänge vollziehen. Am besten sind diesse Dinge am Rückenmark der Vögel und kleinen Säuger beobachtet worden; es unterliegt aber gar keinen Zweifel, dass die Entwicklung beim Menschen in gleicher Weise erfolgt, und dass sich im Gehirn die Evolution der Neuroglia von derjenigen im Rückenmark nicht wesentlich unterscheidet. Von Wichtigkeit ist aber die Tatsache, dass sich im Grosshirn die Entwicklung *sehr spät* vollzieht. Noch beim neugeborenen Kaninchen erreichen die Epithelzellen des Ependyms mit ihren Längsfortsätzen die äussere Oberfläche der Hemisphären und endigen dort mit einem Strauchwerk sich fein verteilender Aestchen. Beim Menschen sollen diese mit langen radiären Fortsätzen versehenen Epithelzellen nach Untersuchungen von *Retzius* auch bis über die Geburt hinaus bestehen bleiben; beim einmonatlichen Kind hat sie *Ramón y Cajal* nicht mehr nachweisen können.

Den Forschungen dieses Autors verdanken wir ferner die Feststellung, dass die in ihrer Form so verschiedenen Gliazellen der weissen und

grauen Substanz aus derselben Quelle stammen, und dass sich der Wanderung der Zellen schon unter normalen Verhältnissen gewisse Hindernisse in den Weg stellen können, so besonders in der Randzone von grauer und weisser Substanz, wo man aus der Lokalisation der Zellen und aus dem Verhalten ihrer Ausläufer entnehmen kann, dass ihr Uebergang von der einen in die andre sich mit einer gewissen Verzögerung vollzieht. In seinem berühmten »Handbuch der Histologie des Nervensystems» gibt der gefeierte Autor auch eine vortreffliche Abbildung davon, wie noch beim jungen Kaninchen gewisse primäre Epithelzellen die Ventrikelwand des Grosshirns verlassen und sich in der benachbarten grauen und weissen Substanz unter weitgehender Differenzierung und Umgestaltung ihres Zellkörpers ansiedeln. Die Lokalisation und histologische Struktur der Zellhaufen in den Grosshirnhemisphären bei der Neurofibromatose machen es zum mindesten sehr wahrscheinlich, dass sie ihre Entstehung einem Hemmungsvorgang auf dieser Wanderung verdanken. Natürlich lässt sich diese Annahme nicht für die gesamte Neuroglia der Hemisphären geltend machen, sondern nur für einen Teil, und zwar für denjenigen, welcher in der spätesten Bildungsperiode produziert wird; denn die Gliaversorgung des Organs hat ja auch in den neurofibromatösen Gehirnen im allgemeinen das normale Mass erreicht. Dass nur die späteste Abwanderungsperiode in Frage kommen kann, geht vor allem daraus hervor, dass gröbere morphogenetische Defekte und erhebliche Störungen in der Cyto-und Myeloarchitektonik der grauen Zentren im allgemeinen vermisst werden. Als Argument zu Gunsten der hier vorgetragenen Hypothese lässt sich ausser der mangelhaften Differenzierung der die Haufen bildenden Zellelemente besonders die Tatsache ins Feld führen, dass sie ihre höchste Massenentfaltung in den Stammganglien erreichen und hier besonders wieder in der Nähe des Ventrikelependyms. Das spricht entschieden dafür, dass wir die Bildungsstätten dieser Zellen im embryonalen Keimepithel der Ventrikelwand zu suchen haben, und dass die Abwanderung für einen beträchtlichen Teil der Spongioblastenabkömmlinge schon in deren nächster Nähe zum Stillstand gekommen ist.

Auch für die centralen Tumoren im Rückenmark und in der Oblongata ist die Herkunft aus dem Epithel des Neuralrohrs, bevor es zum secundären Verschluss desselben durch die Elemente des hinteren Ependymkeils gekommen ist, wahrscheinlich. *Antoni* hat neuerdings in einer

sehr beachtenswerten Studie über die «Histologie und Embryogenese der Neurofibrome» den Standpukt vertreten, dass das Substrat dieser intramedullären Geschwülste in einer patologischen Remanenz von Zellen der Ganglienleiste im Centralorgan zu suchen sei. Diese Hypothese hat zunächst etwas bestechendes, weil sie diesen Tumoren und denjenigen in den Wurzeln, welche auf einen mangelhaften Segmentierungsprozess der Ganglienleiste von ihm zurückgeführt werden, eine prinzipiell fast gleichwertige Grundlage verleiht. Auf allgemeine Giltigkeit kann sie aber deshalb keinen Anspruch erheben, weil die Lokalisation der Rückenmarks-und Oblongatatumoren eine nähere Beziehung zur Ganglienleiste *nicht* erkennen lässt. Sie liegen in dem von uns darauf hin untersuchten Material nicht in der hinteren Schliessungslinie, sondern ventral von den Hintersträngen und der hinteren Kommissur und nehmen das Areal der gesamten Substantia gelatinosa centralis ein. Ausserdem kommen in den Grosshirnhemisphären vom Ependym des Seitenventrikels ausgehende und in den Ventrikelhohlraum hineinragende Neubildungen von ausgesprochen neurinomatösem Bau vor, für welche die Hypothese *Antonis* gar nicht in Frage kommen kann.

Bei dieser Auffassung der Dinge bietet auch die haufenförmige Anordnung der fraglichen Zellen der Deutung keine besonderen Schwierigkeiten. Wir wissen, dass die in der normalen Embryogenese aus dem Keimepithel stammenden Mutterzellen der Astrozyten sich auf mitotischem Wege vielfältig teilen; sonst wäre ja auch das Missverhältnis zwischen der normaler Weise enormen Menge der Gliazellen und der relativ geringen Zahl ihrer epithelialen Ursprungselemente unüberbrückbar. (*Ramón y Cajal*, *Lenhossék* und Andere.) Mit dem Stillstand in der Wanderung der primären Spongioblasten kann man sich zwanglos auch ein Haftenbleiben der aus ihrer Teilung hervorgehenden Elemente verbunden denken. Auf diese Weise kommen dann eben jene dichten Zellkomplexe zustande, welche das histologische Bild in der Rinde und noch mehr im Striatum beherrschen.

Auf dem Gebiete der patologischen Anatomie liefert die tuberöse Sklerose mancherlei Befunde, welche diese Auffassung von der Histogenese der neurofibromatösen Herdchen in der Gehirnsubstanz zu stützen vermögen; es soll hier auf die gemeinschaftlichen Eigenschaften beider Erkrankungen und ihre nahen patologischen Beziehungen welcheauch, in das Gebiet der Klinik und Aetiologie übergreifen nicht näher einge-

gangen werden. Erwähnt sei nur, dass wir bei der tuberösen Sklerose Herde in der Hirnrinde, im Hemisphärenmark, in den Stammganglien und am Ependym der Ventrikel finden, die sich zwar schon durch ihre Grösse und die groben Formveränderungen, welche sie hervorrufen, von den uns hier beschäftigenden erheblich unterscheiden, die aber doch in ihren feineren histologischen Eigenschaften wieder viel gleichartiges mit ihnen bieten; insbesondere bilden auch in den Knoten der tuberösen Sklerose grosse gliogene Zellen und Zellnester einen wesentlichen Bestandteil der Herde, die sich von denjenigen, welche wir hier beschrieben haben, kaum unterscheiden. Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang ferner die Tatsache, dass fast in keinem Falle von tuberöser Sklerose Knötchen in der Ependymzone der Ventrikel vermisst werden; meist ragen sie in den Ventrikelhohlraum hinein, nicht selten aber dringen sie auch durch die subependymäre Schicht in die Gehirnsubstanz der Nachbarschaft vor. Am häufigsten findet man sie über dem Nucl. caudatus; auch in ihnen spricht die Form und die Lage der Zellen dafür, dass eine Hemmung und—mit ihr Hand in Hand gehend—eine fehlerhafte Differenzierung der primären Spongioblasten die Grundlage des pathologischen Prozesses bildet. Der wesentlichste Unterschied zwischen beiden Krankheiten besteht darin, dass in den Herden der tuberösen Sklerose häufig auch Ganglienzellen und ganglienzellähnliche Gebilde, welche von einzelnen Autoren als Zwischenstufen angesehen worden sind, neben einer mächtigen Hyperplasie unzweifelhaft gliöser Elemente vorkommen; aber selbst in diesem Unterschiede kommt die pathologische Verwandtschaft beider Krankheiten zum Vorschein. Die tuberöse Sklerose fällt mit der Hauptphase ihrer Evolution in eine frühere Foetalperiode als der Gehirnprozess der Recklinghausenschen Krankheit. Eine Reihe von Befunden weist auf den fünften bis sechsten Foetalmonat hin; in dieser Zeit ist auch die Wanderung der Neuroblasten vom Keimepithel der Vorderhirnbläschen zur Aussenschicht des Hirnmantels noch nicht ganz abgeschlossen, und Hemmungsvorgänge werden deshalb in dieser Phase der Ontogenese zu Fehlbildungen führen müssen, welche sich durch einen komplizierteren Bau, insbesondere auch durch ihren Gehalt an Neuroblastenabkömmlingen, gegenüber den Herdchen der Neurofibromatose auszeichnen. In den sogenannten Heterotopieen und in den Rindenherden der tuberösen Sklerose sehen wir diesen Fall verwirklicht; auch die Proliferationspotenz der gliösen Gewebsbestandteile ist in den

tuberösen Herden etwas grösser als dort, weil mit der früheren Entstehung auch die embryonale Eigenschaft der stärkeren Wachstumstendenz fixiert wird. *Bielschowky* hat die Produkte der tuberösen Sklerose deshalb als Fehlbildungen mit blastomatösem Einschlag definiert; dieselbe Definition trifft auch auf die Gehirnherdchen der Neurofibromatose zu. Da wir die Herkunft der sie bildenden Zellen als Abkömmlinge der embryonalen Spongioblasten als gesichert betrachten können, wird sich kaum etwas dagegen einwenden lassen, wenn wir den Gesamtbefund als Ausdruck einer disseminierten Spongioblastose bezeichnen. Dabei muss man sich aber vollkommen klar darüber sein, dass der geschwulstmässige Charakter sowohl bei der tuberösen Sklerose als auch bei der Recklinghausenschen Krankheit sich meist in enggezogenen Grenzen hält. Zur Bildung echter Tumoren kommt es bei beiden Krankheiten offenbar nur selten; der Grund dafür ist wohl darin zu erblicken, dass in den Hauptelementen der Herde, in den grossen Zellen, eine geordnete Korrelation zwischen Kern-und Zellteilung ausbleibt. Die Kerne können sich durch direkte Teilung in ganz phantastischer Weise vermehren, ohne dass die Zellkörper den Bewegungen der Kerne folgen. So bleibt die Raumentfaltung der Herde bei beiden Krankheiten für gewöhnlich eine relativ geringe. Dass die Wachstumsvorgänge in den Herden beider Krankheiten aber auch im postfoetalen Leben nicht vollkommen zum Stillstand gelangen, dass es sich also nicht, wie einzelne Autoren gemeint haben, um ganz ausgebrannte Krater handelt, geht sowohl aus den erwähnten Kernphänomenen als auch aus den frischen Reaktionserscheinungen hervor, welche sich in den Herden und ihrer Nachbarschaft am Parenchym und an der ursprünglich normalen Neuroglia nachweisen lassen. Uebrigens können sich bei der tuberösen Sklerose die Ventrikelknoten gelegentlich zu rasch wachsenden Blastomen entwickeln, wie aus Mitteilungen von *Kaufmann, Berliner* und *Schuster* hervorgeht. Das Material *Schusters* konnte *Bielschowsky* selbst untersuchen. Es stammte von einem geistig fast normalen Kranken, der zwar charakteristische Hauterscheinungen, aber nur vorübergehend leichte petit mal-ähnliche Anfälle geboten hatte. Erst gegen Ende seines Lebens entwickelten sich schwere Hirndrucksymptome, an denen er schliesslich zugrunde ging. Bei der Autopsie fand man die bekannten Ventrikelknötchen und Rindenherde. Das Merkwürdige des Falles bestand aber darin, dass im rechten Seitenventrikel ein pflaumengrosser glatter Tumor lag, welcher der Oberfläche

des Nucl. caudatus breit aufsass und in den durch einen Hydrocephalus internus erweiterten Ventrikel hinein ragte. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies er sich als eine echte Neubildung, welche sich ausschliesslich aus grossen, teils runden, teils fortsatzreichen und vielfach mehrkernigen Zellen zusammensetzte, deren Aussehen darüber keinen Zweifel aufkommen lassen konnte, dass eine den gewöhnlichen Ventrikelknoten genetisch nahestehende Neubildung vorlag. Es waren hier ganz bestimmte Zelltypen der gewöhnlichen Ventrikelknötchen in eine excessive Proliferation geraten. Eine ähnliche Beobachtung wird in letzter Zeit von *Berliner* mitgeteilt, der auch bei einem nur durch seine Hauterscheinungen als tuberöse Sklerose klinisch gekenntzeichneten Patienten gegen Ende des Lebens Hirndrucksymptome mit Stauungspapille geboten hatte. Hier fand sich neben den typischen Veränderungen der Hirnsubstanz und Ependymknötchen ein wallnussgrosser, schwärzlich pigmentierter Tumor, der mit dem Boden des rechten Seitenventrikels fest verwachsen war, und der seiner histologischen Beschaffenheit nach als ein echtes Blastom angesprochen werden musste. Wegen der häufig perithelialen Anordnung der Geschwulstzellen meint *Berliner* zwar, dass die Adventitialzellen der Gefässe sich in hervorragender Weise an der Neubildung beteiligt hätten, aber die mesodermale Natur dieser Zellen ist schon wegen ihres hohen Pigmentgehaltes sehr zweifelhaft; und der Autor neigt selbst der Auffassung zu, dass ein genetischer Zusammenhang zwischen den kleinen Ependymtumoren und der bösartig gewordenen grossen Ventrikelgeschwulst besteht.

Auch den Herdchen der Neurofibromatose scheint eine gewisse Neigung zur Produktion grösserer Tumormassen innezuwohnen. Es kann sicher kein Zufall sein, dass bei der relativ geringen Zahl von Neurofibromatosefällen, in denen überhaupt Veränderungen in der Gehirnsubstanz gefunden worden sind, ein sehr hoher Prozentsatz makroskopisch sichtbare Geschwülste aufwies; hierhin gehören die Beobachtungen von *Verocay*, *Henneberg-Koch*, *Orzechowsky-Nowicki* und *Hulst*. Diese Tumoren haben bezüglich ihrer feineren Struktur eine gewisse Verwandtschaft mit den Rindenknoten der tuberösen Sklerose. *Orzechowski* und *Nowicki* nehmen sogar keinen Anstand, die Rindengeschwulst ihres Falles als identisch mit den gewöhnlichen Herden der Bournevilleschen Krankheit zu bezeichnen. Ob man berechtigt ist, hier eine vollkommene Wesensgleichheit anzunehmen, mag dahin gestellt bleiben, aber dass die bei der

Reklinghausenschen Krankheit vorkommenden grossen Rindengeschwülste nicht mehr als reine Fehlbildungen gelten dürfen, sondern einen deutlich blastomatösen Einschlag besitzen, lässt sich aus allen Beschreibungen der erwähnten Autoren ableiten.

Eine Eigenschaft der Zellen, welche in unserem Falle die Herdchen bilden, bedarf noch einer kurzen Erörterung; es ist dies ihr Gehalt an Pigment, welches sich bald dem gewöhnlichen Lipochrom der Ganglienzellen nähert, bald dem grobkörnigen Melanin entspricht, wie es nur in bestimmten Kernregionen des Zentralnervensystems, z. B. in den Zellen der Substantia nigra und des Locus coeruleus, angetroffen wird. Die pigmenthaltigen Zellen sind nicht in allen Haufen in gleicher Weise vertreten; mitunter findet man sie nur vereinzelt innerhalb eines grösseren Komplexes, mitunter sind sie aberauch recht zahlreich. Im Globus pallidus treten übrigens, wie oben angedeutet worden ist, pigmentierte Solitärzellen gliogener Herkunft auf. Diese Befunde weisen auf eine gewisse Verwandtschaft mit dem sogenannten Melanom des Gehirnes hin. Die *primären* Melanome des Zentralnervensystems—nur diese kommen in Frage—sind dadurch gekennzeichnet, dass sich einzelne Gehirnpartien schon makroskopisch durch ihre dunkle Eigenfarbe auszeichnen, und dass ausserdem mehr oder weniger pigmentierte Geschwülste in ihnen vorkommen. Fast immer sind auch schwere Entwicklungsstörungen an derartigen Gehirnen kenntlich, und häufig sind damit auch schwere Pigmentanomalieen und Naevusbildungen in der Haut kombiniert. Hierhin gehören Fälle von *Grahl*, *Oberndörfer*, *Maclachan* und *Berblinger*. Der Fall *Berblingers* ist deshalb für uns von besonderem Interesse, weil bei ihm neben multiplen Melanomen des Gehirns auch eine unzweifelhafte Neurofibromatose in verschiedenen Hautnerven nachgewiesen worden ist. Im Grosshirn fand sich hier ein melanotischer Tumor im Gyrus hyppocampi von diffuser Ausbreitung mit grossen rundlichen melaninhaltigen Zellen, deren Kernstruktur ihren gliösen Charakter deutlich hervortreten liess. Ausserdem fanden sich multiple Pigmentflecke in den verschiedensten Hirnteilen, die von verstreuten melaninhaltigen Zellen herrührten, und schliesslich ein kleines Gliom des Pons, dessen Zellen auch teilweise von dunklem Pigment erfüllt waren. Nichts sprach dafür, dass die erwähnten Gehirnbefunde etwa metastatischen Ursprungs gewesen wären. Die Frage ist nur, welche Zellen das Bildungsmaterial für die verschiedenen melanotischen Produkte geliefert haben. *Berblinger* vertritt die Auffassung,

dass die pigmentierten Zellen als mangelhaft differenzierte Abkömmlinge des Neuroepithels zu betrachten seien, wofür ihre epiteliale Anordnung in den Tumoren des Gyrus hyppocampi spreche, wo sie sich stellenweise zu zylindrischen Röhren gruppieren; er sieht das Besondere dieses Falles darin, dass die vom Neuroepithel abzuleitenden Gebilde die Fähigkeit zur Melaninbildung haben. Diese Eigenschaft sei die Folge einer in die erste Anlage zurückreichenden mangelhaften Differenzierung gewisser vom Keimepithel stammender Elemente, welche sich zwar dem Typus der Gliazellen genähert, bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften einzelne Qualitäten der aus derselben Quelle hervorgehenden Ganglienzellen erhalten haben; denn bei normaler Entwicklung seien die Ganglienzellen allein zur Bildung lipoiden und melaninartigen Pigmentes befähigt. Auch nach unserer Meinung spricht der Pigmentgehalt, der die Zellhaufen der zentralen Neurofibromatose bildenden Elemente für eine mangelhafte Determination und Differenzierung in den Keimepithelien. Schon die den Neuroblasten und Spongioblasten gemeinsame Mutterzelle muss bei ihrer Bildung an gewissen Punkten des Neuralrohrs mit der Störung ihrer Struktur auch eine solche der Funktion erfahren haben, die sich eben in der atypischen Pigmentproduktion äussert.

Dass die Befunde, welche bei zentraler Fibromatose, bei tuberöser Sklerose und bei Melanose des Gehirns für die Theorie der cerebralen Geschwülste, insbesondere für das Problem der Gliombildung, von gröster Bedeutung sind, soll hier nur angedeutet werden; sie sind die vielleicht wertvollsten Belege für die Richtigkeit der Cohnheimschen Lehre, welche die Tumoren aus versprengten Keimelementen herleitet. Auch für die Geschwulstforscher bieten da die Errungenschaften, welche durch *Ramón y Cajal* auf dem Gebiete der Histologie und Embryogenese des Zentralnervensystem erzielt worden sind, viel wertvolle Anregungen. Sicherlich werden wir dem Verständnis mancher uns heut noch dunklen Erscheinung auch auf diesem Gebiete näher rücken, wenn wir uns bei der Betrachtung und Deutung der Objekte seine Ergebnisse vor Augen halten und uns in der Methodik derjenigen Exaktheit befleissigen, welche diesen Praeceptor mundi stets ausgezeichnet hat.

Literatur:

ANTONI: *Ueber Rückenmarkstumoren und Neurofibrome.* München, 1920. Bergmann.

BERBLINGER: «Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanoms.» *Virchows Archiv f. pat. Anat. & Phys.*, 219. 1915.

BERLINER: «Tuberöse Sklerose und Tumoren.» *Zieglers Beiträge.* Bd. 69. 1921.

BIELSCHOWSKY: «Ueber tuberöse Sklerose. Anat. Teil.» *Journal f. Psych. und Neurol.* Bd. 20. Ergänzungsheft 1. 1913.

— «Ueber tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit.» *Zeitschrift f. d. ges. Neurol. und Psych.* Bd. 26. H. 1. 1914.

— und FREUND: «Ueber Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils.» *Journal f. Psych. und Neurol.* Bd. 24. 1918.

— und PICK: «Ueber das System der Neurome.» *Zeitschrift f. d. ges. Neurol. und Psych.* Bd. 6. 1911.

CAJAL (S. Ramón y): *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Paris 1909.

GRAHL: «Angeborener ausgedehnter Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn.» *Zieglers Beiträge.* Bd. 39.

HENNEBERG und KOCH: «Ueber zentrale Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels.» *Archiv f. Psych.* Bd. 36. H. 1.

HULST: «Beitrag zur Kenntnis der Fibromatose des Nervensystems. *Virchows Archiv*, 177.

MACLACHAN: «Extensiv Pigmentation of the brain associated with naevi pigmentosi of the skin.» *Journal of med. research.* Boston. 29. 1914.

NIEUWENHUIJSE: «Zur Kenntnis der tuberösen Hirnsklerose und der multiplen Neurofibromatosis und über die behauptete enge Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten.» *Zeitschrift f. d. ges. Neurol und. Psych.* 1914.

OBERNDORFER: «Pigment und Pigmentbildung.» *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. und Psych.* Bd. 26. 1921.

ORZECHOWSKI und NOWICKI: «Zur Patogenese und path. Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa.» *Zeitschrift f. d. ges. Neurol. und Psych.* Bd. 11. 1912.

VEROCAY: «Zur Kenntnis der Neurofibrome.» *Zieglers Beiträge,* 48. H. 1.

Resumen.

Desde Virchow y v. Recklingausen se distinguían los neuromas en verdaderos y falsos, incluyendo los de los nervios entre los segundos como neoformaciones del endo, epi y perineuro, habiendo hallado general aceptación la palabra *neurofibroma*, aunque debían haberse llamado *fibromas de los nervios*. Los casos de tumores en las raíces de los nervios espinales y craneales y en las meninges hubieron de incluirse entre los neurofibromas centrales. Recientemente, sobre todo desde la publicación de Verocay en 1910, se ha adquirido un más profundo conocimiento, habiendo nacido el concepto de *neurinoma*. La observación que expone se relaciona con la poco conocida alteración del cerebro, que llama *espongioblastosis diseminada*, por las razones que expondrá después.

Resume la historia clínica y la autopsia de una mujer de veintiocho años, en la que se encontraron en el ángulo del cerebelo y el puente dos tumores, el izquierdo como un huevo de gallina y el derecho como uno de paloma; en el motor ocular común izquierdo, otro como un cañamón, y en algunas raíces posteriores de la médula cervical, nodulitos como cabezas de alfiler.

El examen histológico demostró que los dos primeros tumores asentaban en las raíces del acústico y tenían la estructura del neurinoma, con dos disposiciones distintas: en unos trozos hay células fusiformes alargadas, con largos y finos núcleos y una substancia fundamental fibrilar delicadísima; otros muestran una textura reticular, células estrelladas, con los apéndices anastomosados y núcleos redondeados. En estas segundas porciones se ven metamorfosis regresivas y focos hemorrágicos como si procedieran de las partes fasciculadas por una degeneración mucosa. También mostraban numerosas células bipolares nerviosas. Los otros tumores sólo exhibían la estructura fasciculada.

El más interesante trastorno histológico lo encontró en el cerebro (corteza, centro oval y ganglios basales), consistente en aglomeraciones celulares de origen neuróglico, al parecer, y pigmentos, sin relación con estrato alguno de la corteza y muy variables en el número de células, que describe con todo detenimiento. En la parte anterior y basal del núcleo caudal y en el putamen abundaban extraordinariamente estos foquitos,

de modo que ya a pequeño aumento se percibía algo patológico. Los núcleos de estas aglomeraciones no se pueden distinguir de los núcleos obscuros y claros de la glía normal. La cito y mieloarquitectónica de la substancia gris está poco alterada y las fibras medulares muestran un aumento aparente, semejante al de las placas fibromielínicas de C. Vogt.

Refiere y discute después observaciones anteriores de Henneberg y Koch, Hulst, Verocay, Orzechowski y Nowicki, Maas, Nieuwenhuijse, llegando a deducir que se trata de aglomeraciones de células neuróglicas, y apoyándose, además, en los estudios de Cajal, Lenhossék y Retzius sobre el origen epitelial y emigraciones de la neuroglia y en observaciones concordantes de otros casos de neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y melanosis del cerebro, cree probable que deben su origen a un proceso de detención en la emigración, sobre todo de la neuroglia que se forma en los últimos períodos.

CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DE LA INERVACIÓN DEL PÁNCREAS

¿EXISTEN CONDUCTORES ESPECÍFICOS PARA LOS ISLOTES DE LANGERHANS, PARA LOS ACINIS GLANDULARES Y PARA LOS VASOS?

POR

FERNANDO DE CASTRO

El conocimiento fundamental que hoy día poseemos sobre el comportamiento y modo de terminar de las fibras nerviosas en el páncreas (acinis comunes) se debe a los estudios de Cajal y su discípulo C. Sala (28), cuyas investigaciones se remontan a 1891; pues pocos datos más añadieron los investigadores que posteriormente dirigieron sus pesquisas sobre esta glándula. Los citados autores, utilizando el proceder de Golgi de la doble impregnación (Cajal), determinaron la doble forma de inervación de los acinis comunes en el páncreas de algunos mamíferos y aves, encontrando *células nerviosas simpáticas aisladas y fibras de Remak*. Las células simpáticas yacentes entre los acinis, de forma triangular, con tres o más ramas que se dividen y subdividen en ángulo agudo, originando multitud de expansiones, con las ramificaciones de las fibras de Remak ingresadas con los vasos, contribuirían a la constitución de un *plexo periacinoso*; de este plexo partirían finos hilillos que atravesando la membrana propia penetrarían en el cemento separatorio del epitelio, terminando libremente mediante un engrosamiento o botón.

E. Müller (24) expone alguna duda en cuanto al modo de terminar de las fibras nerviosas entre los corpúsculos epiteliales, advertido por los investigadores españoles; supone más plausible el adosamiento de las ramitas finales del plexo nervioso a la superficie externa de los elementos epiteliales. Además, cree conveniente señalar que muchas de las células simpáticas aisladas, observables con el proceder de Golgi, son acúmulos de cromato argéntico depositados al nivel de cruces de fibras, o bien en los pequeños plexos formados en el trayecto de los haces. No obstante, Müller

acepta el doble origen de las fibras inervadoras descrito por Cajal y Sala, procedentes de fibras de Remak y de las características células simpáticas.

Rina Monti (31), en su extensa monografía sobre la inervación de los distintos tramos del aparato digestivo de los vertebrados inferiores, apunta que en el páncreas las fibras nerviosas, después de dar numerosas divisiones, formando un intrincadísimo plexo periacinoso, emitirían finas colaterales varicosas o en forma de lanceta, penetrando a través de la membrana propia y terminarían en los acinis sobre las células epiteliales. Esta investigadora, lo mismo que Cajal y Sala, nunca pudo ver en los peces y batracios células nerviosas simpáticas interacinosas.

Ultimamente, Pensa (26), en el páncreas de los mamíferos, ha visto que las fibras nerviosas penetran en la masa glandular con los vasos y tubos excretores, las cuales ramifícanse y entretejen, constituyendo una fina red, incluyendo en sus mallas a los elementos glandulares. Pero las fibrillas o hebritas con minúsculo botón al final, situadas entre las células glandulares, no se atreve a interpretarlas como disposiciones terminales; pues sospecha que podrían haber sido seccionadas en el corte o como dependientes de una detención de la impregnación a este nivel.

Respecto de los islotes de Langerhans del páncreas o formación glandular sin tubo excretor, de naturaleza endocrina según lo atestiguan numerosos datos anatomopatológicos y experimentales, ha sido estudiada su inervación, aunque algo incompletamente, por Gentes (14) y Pensa. Ambos investigadores sirviéronse en sus análisis del método de Golgi de la impregnación negra. Según Gentes, habría un retículo nervioso *perinsular*, del que parten finos filetes nerviosos varicosos penetrando en el islote y formando un retículo, y terminando entre las células mediante terminaciones libres engrosadas en botoncito. Más detenidamente ha estudiado Pensa las terminaciones nerviosas en los islotes de Langerhans de los vertebrados; numerosos fascículos de fibras abordan los islotes, marchando con los vasos y formando parte del plexo intersticial glandular y perivasal; las fibras llegadas formarían el anunciado plexo perinsular que suministra numerosos y cortos ramúsculos en la periferia del islote; abundantes fascículos y fibras aisladas penetran en el interior, constituyendo un plexo en cuyas mallas asiéntanse los cordones celulares. Algunas fibras circundan los cordones epiteliales, abrazándolos, y otras se introducen en los cordones discurriendo entre las células.

Por otro lado, por los fisiólogos sabemos que ambas formaciones glandulares del páncreas están inervadas por el pneumogástrico. Pavlov (25) fué el primero que demostró en los animales, previa sección del pneumogástrico (tres o cuatro días antes), que la excitación del citado nervio por debajo del corazón provocaba la secreción del jugo pancreático, sin que para ello interviniese la estimulación del ácido del jugo gástrico sobre el intestino, ya que de antemano se había ligado el píloro y ocupado el estómago con un líquido alcalino. Genialmente, Bayliss y Starling (3) determinaron que a la acción del contacto del jugo gástrico en el intestino se produce una hormona o fermento (secretina), que transportada por los vasos al páncreas es susceptible de provocar la secreción del jugo pancreático, rico en tripsinógeno. Excitando eléctricamente el esplácnico Kudrevetsky ha obtenido la secreción del jugo pancreático, aunque en cantidad pequeña. Por último, notables diferencias se perciben en las células glandulares, según que la estimulación se deba a la excitación del vago o a la acción de la secretina. Babkin, Rubaschkin y Ssawitsch (2) han probado que por la secretina las células pancreáticas no manifestaban signo alguno de fatiga, los gránulos de zimógeno son casi tan numerosos como en la glándula en descanso; en cambio, por la estimulación del vago son más o menos expulsados de la célula, y con coloraciones apropiadas aparecen vacuolas teñidas.

Como en las glándulas salivales, en el páncreas los fisiólogos han determinado la existencia de nervios vasomotores; la excitación del cabo periférico de un esplácnico determina vasoconstricción con disminución del volumen del páncreas, y por la estimulación del vago prodúcese un aumento de volumen en la glándula, motivado por la vasodilatación duradera [1].

Acerca de la inervación de los islotes de Langerhans sólo existe un trabajo en la literatura fisiológica, ejecutado por Corral (8) en el Laboratorio de Asher. Dicho autor, siempre que excitaba el vago por debajo del corazón, previa destrucción por pincelación con una disolución de fenol de los nervios y plexos periportales, veía que en el análisis microquímico de la sangre se acusaba una disminución del azúcar y que casi era recuperado

[1] Gaskell (13) supuso en estos casos que la vasodilatación no es determinada por la estimulación de los nervios vasodilatadores, todavía hipotéticos, sino por la acción de los *metabolitos* sobre la pared del vaso, elaborados en estas condiciones por las células glandulares.

por el reposo el grado de glucemia normal. Sin embargo, esto no quiere decir que de los experimentos de Corral se deduzca la existencia de fibras específicas para esta formación, pues la misma excitación del vago determina la secreción del jugo pancreático (Pavlov).

Nosotros hemos dirigido las actuales investigaciones a esclarecer algunas cuestiones todavía pendientes de solución en la inervación de esta víscera. Me refiero a los argumentos siguientes:

a) Estudio y paradero de las fibras con mielina. *b)* Análisis de los conductores nerviosos llegados a las ínsulas de Langerhans, acinis comunes y vasos, cotejando su independencia o especificidad y terminaciones. *c*) Inquisición de las conexiones nerviosas de ciertos ganglios intrapancreáticos.

En mis estudios me he servido del páncreas del gato, perro, cobaya y especialmente del ratón blanco y gris. El ratón es muy propicio para el tipo de análisis relatado, ya que las exiguas dimensiones del páncreas permiten ejecutar cortes longitudinales, paralelos a los grandes vasos y haces nerviosos; particularidad ésta de gran valor cuando se asocia a la tinción con los métodos de Golgi y Ehrlich, que permiten, además, cortes espesos (100 a 150 μ), dada su gran transparencia, logrando perseguir durante largas distancias algunas fibras nerviosas (a veces varios milímetros). Hemos utilizado con predilección los métodos de Golgi (doble impregnación de Cajal) y el del nitrato de plata reducido (Cajal); excepcionalmente se empleó el azul de metileno de Ehrlich y el proceder de Spielmeyer para la mielina.

Tubos nerviosos y ganglios simpáticos del páncreas.

Conocida es de antiguo la existencia de dos clases de fibras nerviosas que penetran en esta glándula con los vasos sanguíneos: meduladas y ameduladas (Krause (18), Cajal y Sala, E. Müller, etc.). Con los métodos de Cajal y Ehrlich tíñense bien estos dos órdenes de conductores nerviosos; forman gruesos haces que escoltan a robustos vasos, caminando ambos dirigidos en sentido del mayor diámetro del páncreas; la mayoría de las fibras que los componen son de Remak, y entre ellas existen algunas dotadas de forro mielínico. Según denota la figura 9.ª, *C*, en los haces existen fibras mielínicas muy vigorosas, extraordinariamente raras, y fibras mielínicas de tipo intermedio bastante abundantes (*c*, *f*).

En las preparaciones del páncreas del ratón exhíbese en torno a los vasos un plexo nervioso (perivasal), asentado en pleno tejido conjuntivo y modelado por el mutuo y constante intercambio de fibras entre los haces nerviosos mencionados. De los haces del citado plexo surgen fibras nerviosas directas y ramas colaterales, mielínicas y amielínicas, ya marchando libremente a su destino entre los acinis, o bien acompañando a pequeños vasos. En fin, desde aquí se dirigen definitivamente los tubos nerviosos a las distintas formaciones que a continuación describiremos.

Tubos nerviosos de los acinis comunes.

Nuestras observaciones poco nuevo han de añadir a las descripciones de Cajal y Sala, E. Müller, R. Monti y Pensa, en cuanto a las terminaciones nerviosas en los acinis. Los hacecillos nerviosos van con los vasos o con el tubo excretor y menos veces aislados, según hicieron constar estos histólogos; las fibras, durante el recorrido interacinoso, emiten en ángulo recto y agudo numerosas colaterales, que envuelven a los lobulillos y modelan el *plexo periacinoso* de Cajal; de éste parten los ramúsculos que perforan la basal y terminan entre las células epiteliales (Cajal y Sala, Monti y Pensa). Sobre la superficie externa de algunos fondos de saco glandulares, a veces, se ven adaptarse fibras varicosas de camino tortuoso que arrancan del plexo periacinoso, y que se dividen y subdividen en ramitas, terminando en la misma superficie externa de las células de los acinis mediante un abultamiento; una de estas típicas *terminaciones yuxtaacinosas* aparece en la figura 1.ª, *a*. Posiblemente las disposiciones en redes mencionadas por E. Müller sobre las células epiteliales pertenezcan a nuestras terminaciones yuxtaacinosas.

Los ramúsculos terminales, tanto en las terminaciones interepiteliales (*hipolemmales*) como yuxtaacinosas (*epilemmales*), son coronadas al extremo de un nódulo o macita y muy pocas veces ofrecen dicotomías, acabando de la misma manera (fig. 1.ª, *a*, *f*). Las terminaciones complejas señaladas por Fusari y Panacci (12), Retzius (29), Arnstein (1), Korolkov (17), Marinesco, Dogiel (11), en las glándulas salivales, mamaria y lagrimal, bien sobre la superficie celular o en torno al acini, en el páncreas no las pudimos observar (figs. 1.ª y 2.ª).

Jamás se sorprende, no obstante la vecindad de los islotes de Lan-

gerhans, que los tubos amedulados, ramificados y terminados en acinis comunes, provean de colaterales a aquellas formaciones, para acabar entre sus elementos. Multitud de cortes hemos sometido a pacientes exámenes, sin que lográsemos atisbar una fibra que a la vez surtiese de terminaciones a ínsulas de Langerhans y acinis (figs. 2.ª y 6.ª). Debemos advertir que muchas de las preparaciones de Golgi no son utilizables para estos delicados estudios, a pesar de aparecer buenas coloraciones de terminaciones; pues sabido es cuán fácilmente en las impregnaciones glan-

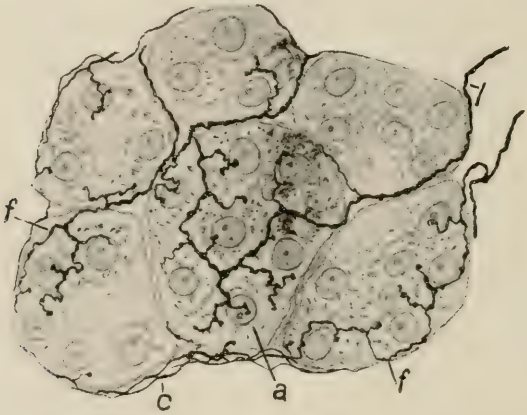


Fig. 1.ª—Acinis glandulares del páncreas del ratón adulto. Proceder de Golgi (doble impregnación): *c*, fibras del plexo periacinoso; *f*, terminaciones interepiteliales (hipolemmales); *a*, fondo de saco glandular exhibiendo su inervación yuxtaacinosa (epilemmales). Repárese en algunas fibras interepiteliales que corren dentro del acini por entre distintas células glandulares.

dulares haces nerviosos se impregnan en masa compacta, y encoladas varias fibras nerviosas paren una sola, resultando difícil discriminar unas de otras.

Por otra parte, contrariamente a lo que piensan E. Müller y Pensa, en ninguna fibra nerviosa para vasos pudo advertirse colaterales ramificadas por los acinis, ni anastomosis y arribo de fibras glandulares a aquéllos. En fin, excusado es decir que las fibras meduladas nunca acaban en los acinis glandulares.

Tubos nerviosos de los islotes de Langerhans.

De acuerdo con lo descrito por Pensa, en nuestras preparaciones, los tubos nerviosos que arriban a los islotes van en compañía de los vasos, llegando también algunos aislados de los acinis glandulares. Los tubos

Fig 2.ª—Porción de un corte del páncreas del ratón de dos meses. Golgi (doble). En este campo se demuestra la gran difusión de las fibras nerviosas inervadoras de los islotes de Langerhans y su especialidad: *A*, *B*, fibras que acompañan a un vaso, divididas profusamente durante su recorrido; *I*, islotes de Langerhans inervados por fibras colaterales de primero, segundo y tercer orden; *c*, fibras distribuídas por acinis.

nerviosos de los islotes, según ya bien se sabe, son mielínicos y amielínicos; ambas clases de conductores evidénciaselos con el nitrato de plata reducido, perteneciendo casi todos a los amedulados y en escasísimo número a los medulados: islotes existen en que no es posible ver los últimos.

Los haces llegados, al tocar con la superficie del islote corren sobre ella, disociándose y entrecruzándose unos con otros, constituyendo un

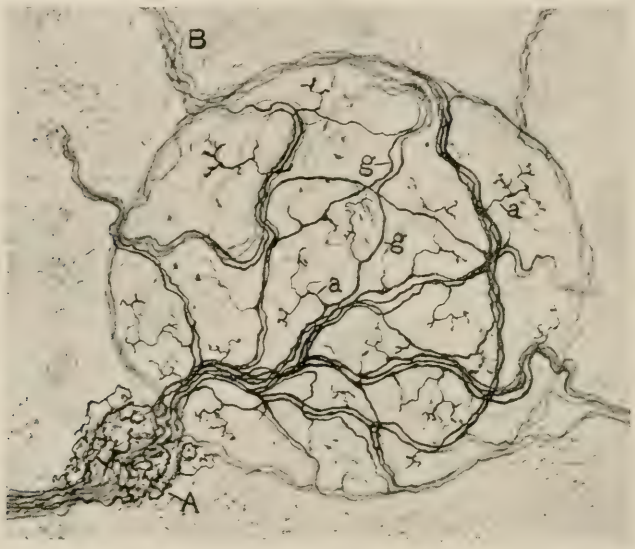


Fig. 3.ª—Insula de Langerhans presentando un rico plexo perinsular. Golgi (doble impregnación): *A*, robusto haz que en su trayecto exibe pequeño plexo dedicado a un glanglio microsimpático; *a*, colaterales que se dispersan en la superficie del islote; *g*, fibras dei plexo que pasando sobre la ínsula suministran algunas colaterales superficiales y profundas.

plexo perinsular bastante tupido, visto ya por Gentes y Pensa; de las fibras de este plexo nacen finas hebras colaterales, cortas, varicosas, poco ramificadas y acabadas en la misma superficie con un nódulo al final. Conforme mostramos en la figura 3.ª, de este plexo se desprenden hacecillos y hebritas sueltas, que costeando a los vasos penetran en el islote; la mayoría de tales fibras penetrantes no pasan de ser colaterales de los tubos del plexo perinsular, los cuales en ocasiones son ya ramas secundarias o terciarias venidas de más lejos; pocas veces las fibras ramificadas en el interior son directas, es decir, fibras de Remak que no habían emitido ramas.

En ocasiones, en el trayecto de un grueso haz, cerca o lejos del islote, se exhibe un plexo formado por hebritas colaterales cortas, varicosas y apenas ramificadas, que en conjunto tienden a formar un nido o glomérulo, en el cual, seguramente, se cobijan ciertos elementos nerviosos

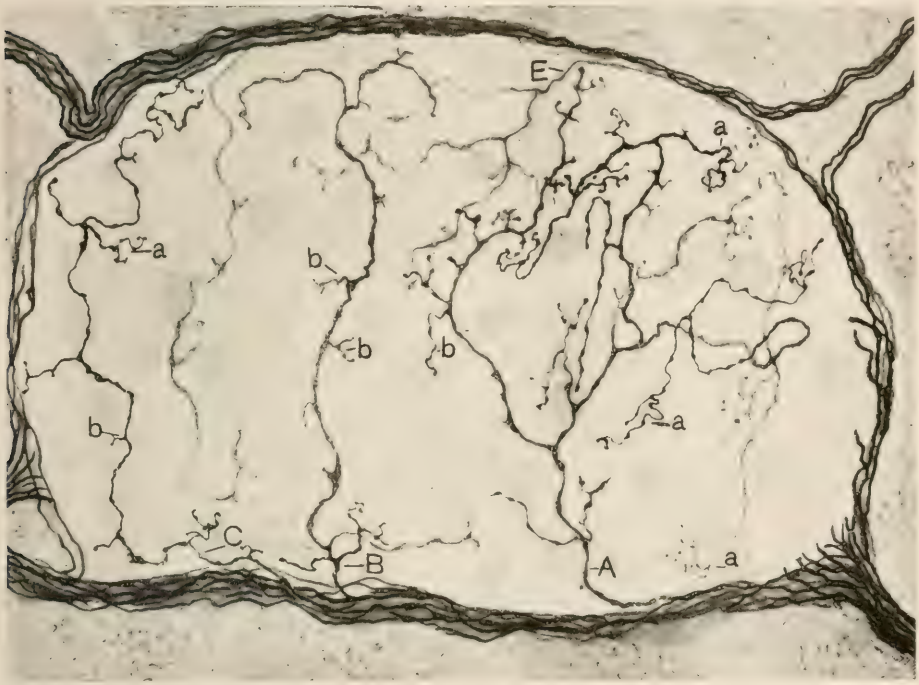


Fig. 4.ª—Grueso islote de Langerhans del ratón adulto. Doble impregnación con Golgi: *A*, amplia arborización originada por una fibra directa; *B*, *C*, otras de tipo mediano formadas por colaterales de fibras perinsulares; *E*, pequeña ramificación procedente de una fibra sutil; *a*, ramificaciones finales del tipo en horquilla; *b*, pequeños apéndices y excrecencias nacidas de los tallos.

de los que más abajo nos ocuparemos (ganglios microsimpáticos yuxtainsulares, figura 3.ª, *A*).

Por otra parte, las ramas terminadas en el islote ofrecen algunas particularidades más de las referidas por dichos autores. Atendiendo a la complejidad de la arborización, pueden aceptarse varias categorías: *a*), de arborización simple, son muy numerosas y de pequeño calibre, con ligeros abultamientos de trayecto y escasamente pobladas de cortas ramas con macita al extremo (fig. 4.ª, *E*); *b*), en las de mediana ramificación, muy abundantes, el tallo cruza el islote casi por completo, trazando vueltas y

ondulaciones, y surte de hebritas y ramas portadoras de apéndices cortos a las células epiteliales vecinas; *c*), en fin, un bello aspecto tienen las ramificaciones de los tallos vigorosos asentadas en los islotes voluminosos dispuestos en las proximidades de las gruesas y medianas arterias; una de ellas, bastante excepcional por su compleja ramosidad, es la reproducida en la figura 4.ª, *A*. Nótese que, en lugar de ser una rama colateral, como suele acontecer en las demás, se trata aquí de espesa fibra internada, ligeramente abultada en su trayecto, que se dispersa en numerosas ramas varicosas ordenadas en distintos planos de un gran territorio insular. En los tres tipos descritos, los tallos y sus ramas, en tanto exploran el islote, emiten excrecencias abultadas y sobre todo apéndices cortos, nudosos, dicotomizados frecuentemente en forma de horquilla, cuyos brazos irregulares marcan recovecos y tortuosidades, exhibiendo una macita al final (figs. 4.ª y 5.ª, *a*, *b*, *c*). En nuestro sentir, estas disposiciones asientan entre las células epiteliales, reposando sobre la superficie; pues las citadas hebras y excrecencias arrancan en ángulo recto y agudo de los tallos y ramas, que siguen el recorrido de los vasos, separándose y ganando los cordones epiteliales. No obstante, según indicó Pensa, ciertas ramillas se separan de los vasos, introduciéndose en los cordones glandulares, pero siempre terminan como hemos indicado. Obvio es el advertir que nunca se aprecian anastomosis entre las fibras, como dice Pensa haberlas hallado en las ínsulas de los peces; siempre terminan y permanecen en su camino libres.

Según se atestigua en los dibujos adjuntos (figs. 3.ª, 4.ª, 5.ª y 6.ª), de las fibras terminadas en los islotes no surgen ramitas para los acinis comunes contiguos. Algunas veces, sobre todo cuando se observan las preparaciones a pequeño aumento, parece fallar la regla; trátase en tales casos de finas fibrillas destinadas a inervar acinis, pero que mezcladas con las del plexo perinsular pasan sobre el islote sin dedicarle ninguna rama, pues no todas las fibras nerviosas que corren por la periferia de una ínsula toman parte en la inervación.

En la figura 2.ª reproducimos una de tales fibras específicas para los islotes, perseguidas durante enorme trayecto, y, además, detállase allí la particularidad de que un mismo conductor participe, parcialmente, a la vez de la inervación de varios islotes, resultando que en aquellos islotes detiénense colaterales o ramas de la fibra *A*, que acompaña el grueso vaso central, siendo colaterales de segundo o tercer orden.

La figura 6.ª copia una imagen algo más compleja del páncreas del ratón adulto, que resulta singularmente instructiva. La prueba más convincente de especifidad de las fibras en las ínsulas de Langerhans la tenemos en aquellos conductores que, siguiendo un mismo itinerario, se dispersan incontinenti por formaciones glandulares distintas, sin incurrir en

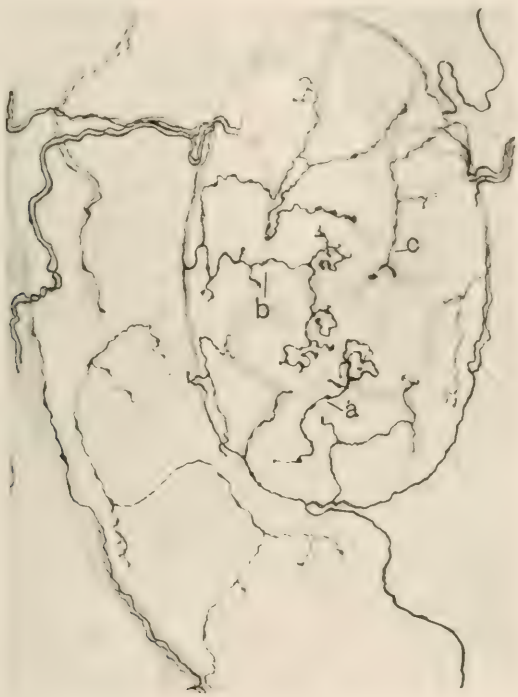


Fig. 5.ª—Pequeño islote de Langerhans del cobayo. Golgi (doble): *a*, *b*, fibras produciendo terminaciones con ramas tortuosas. Adviértase que las fibras van guiadas por los vasos, sirviéndoles como de tutor. Las ramificaciones hállanse fuera del territorio del vaso.

error; las fibras *f*, *g* trazan idéntico derrotero, y una inerva el islote *d* y la otra, al tropezar con la ínsula, se divide en dos ramas repartidas por tubos glandulares próximos y alejados (g^1, g^2); también en aquellas fibras colaterales brotadas de tubos de Remak, dividiéndose en pleno tejido glandular, sus ramas abordan sin titubeos los islotes de Langerhans (*l*); otras veces, la hebra colateral llegada viene de haces muy alejados, y errante por los intersticios glandulares y sin ramificarse, introdúcense en el islote (*a*). En fin, notemos que algunos islotes ostentan fibras perfo-

Fig. 6.ª—Trozo de un corte longitudinal del páncreas del ratón adulto. Golgi: *f*, *i*, *a*, fibras nerviosas dispersadas por los islotes *A*, *B*; *g*, conductor que al chocar con un islote se bifurca, repartiéndose sus ramas (g^1, g^2), por los acinis comunes; *d*, fibras perforantes de un islote; *c*, tubo de Remak que cruza el campo sin suministrar ramas; *E*, vaso insular con sus fibras inervantes; *o*, delicada colateral del plexo adventicial repartidas por ciertos capilares intrainsulares.

rantes (*d*) sin ramificarse al paso, y el hecho no menos curioso de que ciertas fibras del plexo perinsular, después de enviar colaterales al islote, al cabo de cierto recorrido por la glándula vuelven otra vez sobre él, para terminar definitivamente.

Los tubos con mielina llegan también a los islotes de Langerhans, como manifiesta Renner (30); pero éstos son pocos y de distinto calibre. Con el nitrato de plata reducido obsérvase que las fibras mielínicas arribadas permanecen sólo en la periferia del islote, contribuyendo igualmente en el plexo perinsular, pero sin penetrar ni donarle colaterales terminales. Las fibras con mielina en los haces nerviosos o en la periferia del islote se las ve dividirse repetidas veces, engendrando ramas muy finas. Por otra parte, las fibras con mielina del páncreas pueden catalogarse en dos órdenes distintos: unas, ramificadas en los ganglios microsimpáticos, y otras, que administran colaterales a los vasos, en cuya pared terminan.

En suma: nos hallamos que en las dos formaciones del páncreas, acinis glandulares e ínsulas de Langerhans, son inervados exclusivamente por fibras amielínicas o de Remak, pero de naturaleza específica o individual, dedicándose unos conductores exclusivamente a los acinis y otros para los islotes.

Ganglios microsimpáticos del páncreas.

Harto es conocido que en el páncreas existen células simpáticas aisladas y agrupadas en pequeños ganglios, como atestiguaron Langerhans, Heindenhein, Ssobolev, Krause, Cajal, Pensa, y dispuestas de parecida manera que aquellas de las glándulas salivales. De las células simpáticas aisladas poseemos detalladas descripciones por parte de Cajal y Sala y E. Müller: son multipolares, y todas las expansiones, con idéntico valor funcional o cilindraxiles; al contrario que los corpúsculos simpáticos de la cadena, cuyas expansiones son de dos clases: una, larga o neurita, y otras, cortas o protoplásmicas. Sin embargo, no todos los autores opinan que todas estas disposiciones deben estimarse como verídicos elementos nerviosos; unos los creen como precipitados de cromato argéntico depositados a nivel de cruce de fibras y dicotomías (Müller, 24), o también como células pertinentes al tejido conjuntivo (Dogiel, 10, y Koelliker, 19;

Pensa y Rina Monti no encontraron las células simpáticas ni en el trayecto de los haces ni aisladas.

En el ratón, como apuntaron Cajal y Sala en las aves, aparece próximo a la entrada de los grandes vasos un ganglio simpático de regular volumen, compuesto de elementos de forma estrellada, y entre los cuales, es-

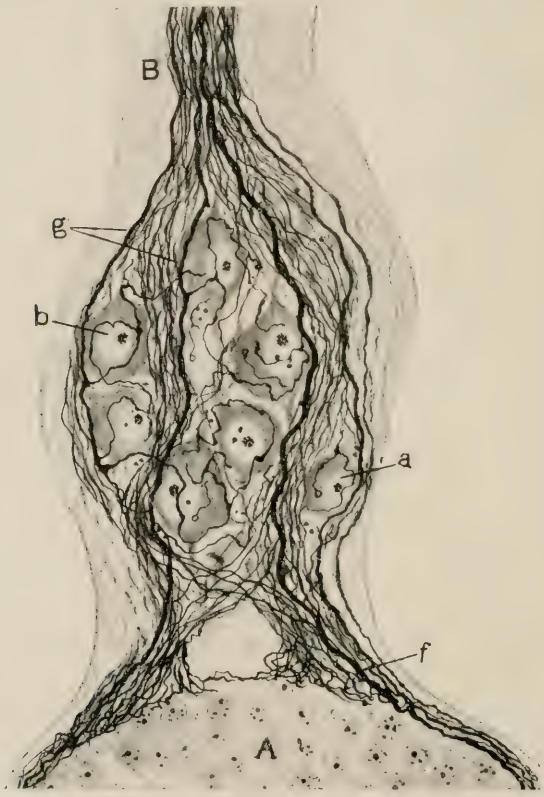


Fig. 7.ª—Ganglio microsimpático situado en el ensanchamiento del vigoroso haz *B*, llegado al islote *A*. Método del nitrato de plata reducido: *a*, células simpáticas enanas; *b*, otra gruesa; *g*, tubos gruesos con mielina terminados directamente o sólo proporcionando colaterales; *f*, robusto conductor que cruza sin dejar colaterales.

párcense las ramificaciones finales de ciertas fibras con mielina, constituyendo un rico plexo intercelular. El haz aferente del ganglio posee tubos medulados y amedulados. Muchos de los mielínicos terminan en el ganglio directamente o dan alguna colateral al paso, y otros nos pareció le cruzaban sin dar colaterales, ingresando en el fascículo eferente. Los axones de los elementos de este ganglio contribuyen al enriquecimiento de

los fascículos post-gangliónicos o eferentes, ya formados por las cifras amielínicas del tronco aferente y por algunas mielínicas.

Por otra parte, poco sabemos de la fina textura de los ganglios microsimpáticos del pancreas. Su estudio nos ha preocupado bastante, habiendo obtenido algunos datos de interés; pero no en todo lo pretendido, por la obstinación a impregnarse con el proceder de Golgi las células simpáticas. Nuestras descripciones recaerán principalmente sobre ciertos ganglios situados en las inmediaciones de los islotes de Langerhans y de los gruesos vasos.

Estos ganglios asientan, por lo regular, en el trayecto de fuertes haces nerviosos, pareciendo como desflecarse el haz en el sitio donde se alojan sus células. En las preparaciones del nitrato de plata reducido, que colora bien sus elementos, repárase que estos ganglios poseen un número muy variable de elementos (de 2 a 20 o más células) estrellados y de dos volúmenes: unos son pequeños, ovoideos o piriformes, con escasas ramas, finas y cortas (fig. 7.ª, *b*); y otros, mayores, esféricos o estrellados y de ramas más vigorosas (fig. 7.ª, *a*); ambos tipos ostentan una fina red neurofibrilar y les rodea una fina cápsula con alguna que otra célula satélite. El axón de estas células, hasta el presente nos ha sido de todo punto imposible determinar su curso y paradero, a causa de su finura y palidez con que se tiñe.

Tanto el Golgi como el nitrato de plata revelan en estos ganglios un rico y delicado plexo intercelular, suministrado por algunas fibras del potente haz insular o arterial en el que hemos dicho que están colocados. En la figura 3.ª, *A*, ya mencionada, surgen de las fibras de Remak del haz colaterales finas, ramificadas, con varicosidades y coronadas de un botoncillo. La riqueza y complejidad del plexo nervioso depositado entre las células del ganglio aparece en la figura 8.ª, tomada del páncreas del cobaya; fibras directas y colaterales de varios fascículos (*A*, *B*, *C*) fibrosos arriban al ganglio, que, divididos y subdivididos, engendran ramas muy sutiles, algo moniliformes, modelando una serie de nidos o cestos (*a*), en cuyos espacios alójase el soma neuronal del elemento simpático no impregnado.

En la figura 7.ª del páncreas del ratón adulto disciérnense las células del ganglio incluídas en el trayecto de un vigoroso haz abocado en un islote, el cual se descompone en varios cordones, entre los que reposan las células; además del tupido plexo intersticial formado por

las fibras amielínicas, es enriquecido con las ramificaciones de algunos tubos robustos con forro mielínico (fig. 7.ª, *g*); las fibras mielínicas entradas se dispersan en ramas o sólo dan colaterales; pero siempre se disocian en hebritas con un anillo neurofibrilar en la punta; en estos mismos ganglios de continuo se tropieza con fibras mielínicas potentísimas que no dan ramas colaterales (fig. 7.ª, *f*).

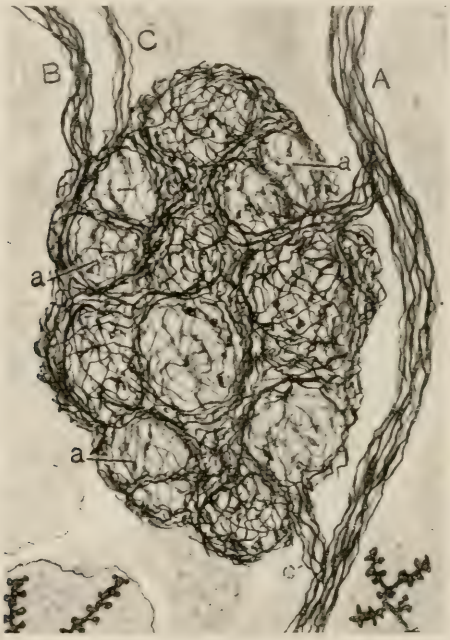


Fig. 8.ª—Riquísimo plexo amielínico en un pequeño ganglio intrapancreático. Cobayo: *A*, *B*, *C*, haces de fibras que nutren el plexo por ramificación directa o por colaterales; *a*, nidos para las células simpáticas. Método de Golgi.

Por último, respecto a la significación funcional de estos pequeños ganglios simpáticos perinsulares, sólo pueden emitirse conjeturas, ya que el paradero del axón de sus elementos no se ha observado: conectándose probablemente estas células con fibras específicas para islotes y con fibras centrales o vagales (meduladas), podrían suponérseles como estaciones nerviosas periféricas reforzadoras y transmisoras a la par del impulso nervioso, bien para los mismos islotes o también para los vasos sanguíneos (?). Es de pensar en una tal articulación de estas células con los islotes porque, además de lo dicho, conducen a ello las conclusiones aportadas

por Ssobolev (33) de sus experiencias ligando el conducto excretor en el páncreas: con la atrofia de los acinis se producirían degeneraciones secundarias de algunas células nerviosas de los ganglios, permaneciendo, por el contrario, otras incólumes [1].

Inervación de los vasos sanguíneos del páncreas.

Analizada primeramente por Cajal y Sala, procedería de ciertos corpúsculos *perivasales*, cuyas ramas «se ramifican en un plexo perivasal de mallas apretadas y de trabéculos fuertemente varicosos y flexuosos», del que proceden ramos finos dispuestos entre o sobre las fibras musculares lisas de la pared.

En las preparaciones ejecutadas con el método de Cajal existe en los vasos del páncreas un plexo perivasal, ya referido, de fibras de Remak y mielínicas, del que dimanan ramas de ambas categorías y que terminan en la pared del vaso. Las fibras ingresadas en la arteria modelan un plexo en la adventicia (*plexo adventicial*) de mallas amplias, construídas por trabéculos fibrosos y cuyos huecos son tupidos a su vez por algunas fibrillas que los cruzan, o bien hundiéndose éstas van a un plexo más profundo. Este otro plexo hállase entre la adventicia y la capa muscular; constitúyenlo fibras colaterales y directas del adventicial, y exclusivo de las gruesas y medianas arterias, corresponde al plexo fronterizo de Michailov (21) (*Grenznervengeflecht*); las fibras colaterales emanadas de éste, ondulosas y varicosas, ahondando en la pared pasan a disponerse en la zona de elementos musculares de la capa media y aquí terminar. Examinada ésta a pequeño aumento en las preparaciones de Golgi, sugiere la idea de un plexo en la muscular media (*Muskelnervengeflechte*, de Michailov y otros autores). *Las ramas o trabéculos finales de este plexo guardan una orientación predominante transversal*, y son recubiertas de tumorcillos y excrecencias varicosas, adaptándose sobre la superficie de las fibrocélulas de Koelliker.

[1] Dice Ssobolev: «ein Teil der Nervenzellen blieb auch in späteren Stadien, 400 Tage nach Gangunterbindung ganz gut konserviert. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Teil der Nervenzellen in Verbindung mit den *Langerhans*'schen Inselne steht, die anderen Nervenzellen aber die Absonderung der Verdaungssekrete regulieren.»

En los vasos arteriosos de pequeño calibre sólo aparecen los plexos adventicial y muscular. La figura 9.ª, *B*, reproduce una pequeña arteria con ambos plexos; las fibras corren a lo largo de la pared, contornéanla de vez en cuando y envían ramas cortas y largas para la capa muscular: las cortas nacen en ángulo recto o agudo, van en sentido transversal y presentan varicosidades y cortos ramúsculos acabados en botoncillos; las

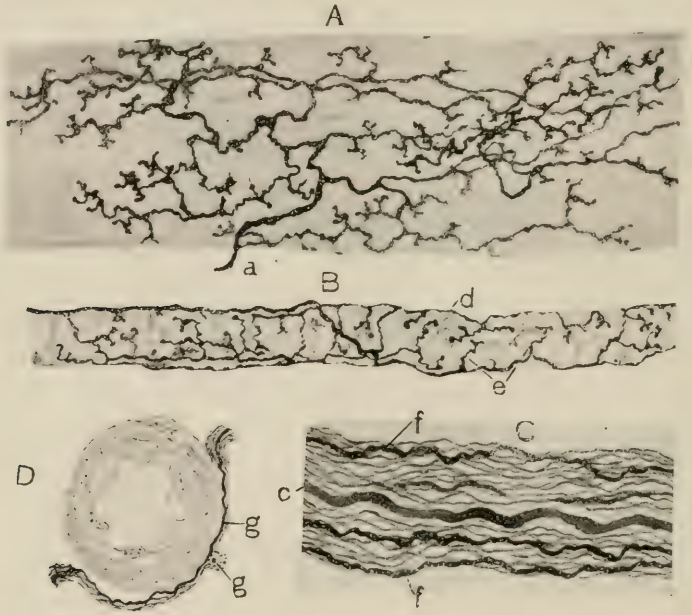


Fig. 9.ª—*A*, grueso vaso pancreático con una terminación de tipo sensitivo: *B*, vaso pequeño con sus plexos nerviosos; *d*, colateral larga esparcida por la muscular; *e*, colaterales cortas acabadas sobre las células musculares; *C*, haz nervioso con fibras mielínicas gruesas *(c)* y medianas *(f)*; *D*, arteria cortada de través, con fibras mielínicas y amielínicas.

colaterales largas, más robustas, deslízanse paralelamente a la zona muscular y se dividen varias veces, dirigiéndose sus ramillas, fuertemente varicosas, transversalmente. Algunas de las ramillas de la muscular en su recorrido llegan casi a circundar el vaso, y las colaterales largas en la exploración siguen los dos sentidos de éste: hacia el origen y hacia la terminación. En fin, no estará de más recordar que las terminaciones de este tipo (Koelliker (16), Dogiel (9), Lapinsky (20), Michailov (21), Müller y Glasser (23), etc.) se las supone de oficio vasomotor, dadas sus relaciones y forma de distribuirse por la capa muscular. También plexos nervio-

sos de fibras ameduladas en los vasos sanguíneos de otros órganos de los mamíferos los han descrito Koelliker, Dogiel, Retzius, Agabalov, Nesterousky, Lapinsky, Botezat, Michailov, etc., de los que el lector podrá informarse en las monografías de Lapinsky (20), Michailov (21), Botezat (5) y Müller y Glasser (23).

Algunas fibras meduladas de los fascículos perivasales penetran en la pared arterial, ya directamente o como ramas colaterales de aquéllas, que es lo más corriente; pero siempre antes de ingresar pierden su mielina, como también vieron Dogiel (9), Schemetkin (32), Rachmanov (27), Kytmanof (19) (en los vasos linfáticos), Michailov (21) y Botezat (5). En los gruesos vasos del páncreas, una vez dentro de la adventicia, la fibra produce amplias ramificaciones arborescentes por divisiones y subdivisiones de las ramas, engendrando ramúsculos varicosos y con apéndices colaterales, semejándose mucho a las descritas por Dogiel y sus discípulos en las gruesas y pequeñas arterias de otros parajes del cuerpo. *Pero el carácter más saliente*, como se verá en la figura 9.ª, *A*, *es la orientaciónu predominantemente longitudinal de los ramúsculos*. Estos ramos no siempre se disponen en un solo plano, sino que a veces se desenvuelven en dos o tres de la pared arterial.

El nitrato de plata reducido colora también este tipo de ramificaciones de las fibras meduladas; ahora que nunca da imágenes tan completas como el Golgi. Durante su trayecto por la adventicia, las citadas fibras muestran ensanchamientos ocupados por finos plexos neurofibrilares, a nivel de los cuales suelen nacer ramillas con idénticos abultamientos y pocas veces lógrase colorarlas hasta el final; en los casos que los extremos de las hebrillas se impregnaron, están rematados por un anillo o macita reticulada. En las medianas y pequeñas arterias estas terminaciones asentaban sobre la capa media, y en las gruesas, en la externa; algunas veces, en estas últimas, parecen alojarse entre las musculares, circular y longitudinal (fig. 10, *a*); éstas podrían equipararse con las redes neurofibrilares provenientes de tubos medulados dispuestas en la parte profunda de la adventicia, señaladas por Botezat (6). En fin, Dogiel [1], Schemetkin, Rachmanov, Kytmanof, Lapinsky, Michailov, y nosotros es-

[1] Según Dogiel (9) existe una gran semejanza en el modo de repartirse los aparatos sensitivos por las capas de la pared en los vasos y corazón; en aquéllos, en la adventicia (Dogiel), en la media y en la íntima, y en éste, en el pericardio (Dogiel), en el endocardio y conjuntivo del miocardio (Smirnow).

timamos las referidas terminaciones arborescentes como de carácter sensitivo.

Por otro lado, las últimas porciones de los pequeños vasos tienen un plexo adventicial menos complejo que el de los gruesos y medianos, el cual suministra colaterales cortas o largas repartidas por la zona muscular y en disposición transversal al vaso. Pero al transformarse en capilares, entonces las fibras nerviosas que le escoltan redúcense a dos o tres,

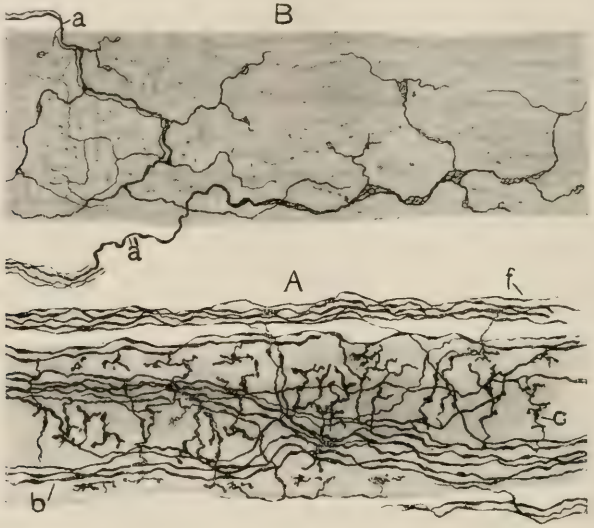


Fig. 10.—*A*, vaso de mediano calibre con el plexo perivasal, *f;* adventicial, *b; c,* terminaciones del plexo muscular. *B*, *a*, fibras con mielina repartidas por la pared del vaso, entre las capas muscular media y adventicial. En *B*, los ensanchamientos presentan un rico retículo neurofibrilar (nitrato de plata). Cobayo.

poco ramificadas y esparcidas a lo largo, sin dar apéndices dirigidos transversalmente. Las divisiones son singularmente frecuentes en el punto en que el capilar se divide, como también ha observado Botezat. Por el modo de repartirse y por el hecho de haber notado nosotros llegar a los capilares alguna colateral de fibras mielínicas (nitrato de plata reducido), suponemos con Botezat (que las divisó con el Ehrlich) que las citadas ramificaciones en los capilares pertenezcan a tubos sensitivos. Los capilares de otras regiones ofrecerían idéntica inervación que los del páncreas; así se colige de las descripciones de Beale, Michailov, Botezat, Rina Monti [1].

[1] Botezat, Kessel, Tonsa, Kalatschevsky suponen que en los vasos capilares las fibras nerviosas forman plexo a su alrededor.

Pero sobre todo impórtanos hacer constar que en algunas afortunadas impregnaciones, en que casi exclusivamente recayó la coloración en

Fig. 11.—Ramificación arterial con sus nervios en el páncreas del ratón adulto. Método de Golgi: *f*, capilar con su ramificación nerviosa en la pared; *a*, anastomosis capilares con sus terminaciones nerviosas llegadas en sentido inverso; *b*, fibra separada de la pared de un capilar y terminada en otro vaso; *g*, haces de fibras nerviosas para acinis glandulares. Nótese que ninguna de las fibras que acaban en la pared terminan en tubos glandulares.

las neuritas terminadas en los vasos, pónese en claro la ya referida independencia entre las fibras nerviosas para los vasos y las destinadas a la parte glandular (fig. 11). Los dibujos y descripciones de E. Müller y Pen-

sa [1] declaran que en el páncreas de los mamíferos las fibras nerviosas destinadas a los vasos se anastomosan con las que inervan acinis glandulares; participarían, pues, las mismas fibras nerviosas de doble inervación o destino; mientras que Rina Monti, en los peces cartilaginosos y batracios sospecha ya la existencia de nervios secretores (acinis comunes) y nervios para los vasos.

Jamás pudimos descubrir en numerosos vasos gruesos, pequeños y capilares que aquellas neuritas del plexo perivasal, que ingresan en la pared vascular, ya directas o por intermedio de colaterales, emitiesen alguna otra rama que no pasando a los vasos se continuase por acinis comunes e inerváselos. Algunas fibras, después de surtir de ramos a un vaso, cruzaban serpenteando un paraje más o menos extenso de los acinis glandulares sin dejarle ninguna rama, y terminaban ramificándose en otro vaso (figura 11, *g*). Nunca se analizaron las anastomosis antedichas de Müller y Pensa entre fibras acinosas y vasculares. *En nuestras preparaciones se observa real y absoluta independencia entre tubos de Remak inervadores de vasos y aquellos que se dispersan por tubos glandulares, fibras específicas para vasos y para acinis glandulares* [2].

Un detalle, cuya importancia teórica no escapará al lector, ofrécese en los islotes de Langerhans: *en ningún caso los nervios correspondientes a los vasos del islote proporcionan ramas terminales a los cordones epiteliales*. De la misma manera, las neuritas de las ínsulas son independientes de la inervación de sus vasos. En sentir de Pensa, los tubos nerviosos del islote serían prolongación del plexo periarterioso (nervios vasculares para este autor) y continuación también del plexo interacinoso. No habría inervaciones específicas.

Más arriba, al hablar de la inervación de los islotes de Langerhans,

[1] Sin embargo, Pensa, a pesar de la conclusión apuntada, al hacer la descripción en los reptiles está algo indeciso; aunque con cierta rareza, observa que algunas fibras se disponen exclusivamente entre los acinis; «e potei cosi—dice Pensa—convincermi che esiste realmente una distribuzione di fibre nervose propio fra le cellule dei tuboli pancreatici». No obstante, ni Pensa ni Rina Monti, en el páncreas de los vertebrados inferiores, dan la noticia de persecución de fibras desde los haces originarios para poder hacer aseveraciones con fundamento.

[2] Algunas fibras pudieron perseguirse *cientos de micras* (páncreas de ratón), y cuando sus ramas finalizaban en la pared arterial, las ulteriores divisiones de la fibra madre originaria conservaban esta misma individualidad en la inervación, distribuyéndose por los vasos. (Véanse las figuras 6.ª y 11).

advertimos que las fibras nerviosas allí terminadas eran específicas de tal formación, pues en multitud de cortes del páncreas del ratón de distintas edades no se comprueba en las fibras insulares ramas que aborden los vasos o los acinis comunes y terminen. La figura 6.ª ilustrará al lector en lo referido.

Añadamos que en las arteriolas llegadas al islote se suspende su inervación al poco rato de haberse internado; rarísimas veces se prolongan un tanto las fibras nerviosas por los capilares y guardan siempre la característica segmentación transversal (fig. 6.ª, *E*). En algún caso, cual acontece en la figura 6.ª, *o*, un hilillo nervioso de abolengo vascular penetra en la ínsula y allí termina, aplicándose las ramillas de su división sobre algunos capilares intrainsulares, denotados por su coloración café-claro destacable del fondo rosa-claro.

Terminaciones en corpúsculos Vater-Pacini.

Han sido reconocidos por distintos investigadores (Krause, Sokoloff, Petrini, Carlier, Pensa) en el páncreas del gato y del erizo, y últimamente por Ssobolev (33) y por Holmgren (15) en el hombre. Según Krause (18), Pensa (26) y otros, las fibras con mielina rematarían en los mencionados corpúsculos de Pacini. Ssobolev, que, como hemos dicho, los ha hallado una vez en el páncreas humano, dispuesto uno en la cola y otro en el cuerpo de la glándula, advierte que no tienen ninguna relación con las formaciones glandulares; pues uno asentaba en plena glándula separado de los acinis por abundante tejido graso y el otro alojábase en la misma superficie. Nosotros no los hemos visto en el páncreas del ratón, único animal del que hemos obtenido series de cortes del páncreas entero con el Golgi y el nitrato de plata reducido.

A nuestro modo de ver, trátase de formaciones aberrantes, ya que no guardan ninguna disposición fija, ni en todos los páncreas son analizables. Disposiciones parecidas a corpúsculos sensitivos han sido halladas asimismo en muchos órganos, y nosotros (7) las hemos descrito en el simpático humano, totalmente diferentes de las referidas por Michailov (22). Plausiblemente estas disposiciones obedecerían a detenciones eventuales durante el desarrollo por los caminos de acceso al peritoneo. En éste, Koelliker, Dogiel y otros autores las han inquirido con absoluta constancia.

Conclusiones.

1.ª En el páncreas existen dos tipos de fibras nerviosas que van en haces junto a los vasos, formando un plexo perivasal: mielínicos y amielínicos, o de Remak. De las primeras pueden percibirse dos clases de tubos de distinto espesor: tubos mielínicos gruesos y medianos.

2.ª En los acinis comunes llegan fibras de Remak que se ramifican entre los tubos glandulares determinando un plexo periacinoso (Cajal), y cuyas ramillas acaban libremente sobre y entre las células epiteliales, constituyendo dos modalidades de terminaciones: periacinosas (o yuxtaacinosas) e interepiteliales.

3.ª A los islotes de Langerhans arriban fibras amielínicas y mielinizadas, y se disponen sobre la superficie en un rico plexo (perinsular). Con los vasos que nutren al islote van de ordinario las referidas fibras y otras, que cursan aisladas por la glándula.

4.ª Las fibras de Remak del citado plexo comúnmente dan colaterales que acaban en la misma periferia del islote o penetran con los vasos sorteando las columnas celulares, y se ramifican, mandando cortos ramúsculos, algunos finalizados en horquilla, sobre sus células epiteliales. Excepcionalmente, las fibras de Remak ingresadas son directas y producen hermosas ramificaciones arborescentes.

5.ª Los tubos mielínicos de este plexo limítanse a deslizarse sobre la superficie del islote sin participar en la inervación celular.

6.ª En las proximidades a la entrada de los gruesos vasos, en el páncreas del ratón, existe un ganglio simpático bastante voluminoso de elementos multipolares, y entre los cuales se aprecia un rico plexo intercelular, suministrado por vigorosas fibras mielínicas. Los haces pregangliónicos son de tubos mielínicos y de Remak, y los post-gangliónicos, además, están enriquecidos por los axones de aquellos elementos.

7.ª En el páncreas se divisan células simpáticas aisladas y principalmente reunidas en grupos, mereciendo especial atención los ganglios (microsimpáticos) yuxtainsulares y vasales. Las células son multipolares, grandes y pequeñas, y alójanse entre los fascículos de ciertos potentes haces en que están enclavados.

8.ª Los ganglios conéctanse con fibras amielínicas, probablemente con algunas de las dispersadas por el islote, construyendo un intrincado

plexo intercelular, y también tubos mielínicos deshilachándose aumentan el caudal de este plexo.

9.ª Los gruesos y medianos vasos del páncreas poseen: plexo adventicial, intermedio o fronterizo y muscular; todos de hebras directas y colaterales de los tubos de Remak de los fascículos perivasales. El muscular es representado por las ramificaciones finales de estas fibras, y su más señalado carácter es la orientación transversal de los trabéculos. En los vasos pequeños sólo se delatan los plexos adventicial y muscular.

10. En la adventicia de los grandes vasos hay ramificaciones arborescentes de tubos mielínicos. Los ensanchamientos finales, como de trayecto, ocúpalos un fino retículo neurofibrilar. La repartición de sus ramas guarda una orientación predominantemente longitudinal.

11. Las fibras destinadas a los acinis son independientes de los islotes y de los vasos, y la recíproca para éstos resulta igualmente aplicable. Jamás las fibras que inervan a los vasos de los islotes participan de la inervación de los cordones celulares, o también fibras desperdigadas por éstos se deshilachen por los acinis, inervándolos.

12. En el páncreas, pues, analízanse tres variedades de fibras amielínicas: para acinis glandulares, para las ínsulas de Langerhans y para los vasos. De las mielínicas, el páncreas recibe dos tipos de conductores, quizá denunciables por el grosor: unos destinados a arborizarse en los ganglios microsimpáticos y otros proyectados sobre la pared de los vasos.

13. En fin, la disposición y existencia de los corpúsculos de Pacini en el páncreas no es fija ni constante. En algunos animales esta víscera carece totalmente de ellos, o al menos resulta muy aleatorio el hallazgo.

Bibliografía.

(1) Arnstein: «Zur Morphologie der sekretorischen Nervenendenapparaten.» *Anat. Anz.*, Bd. x, 1895, pág. 410.

(2) Babkin, Rubaschkin y Ssawitsch: «Ueber die morpologische Veränderungen der Pankreaszellen unter der Einwirkung verschiedenartige Reize.» *Arch. f. mikrosk. Anat.*, Bd. lxxv, 1909, pág. 68.

(3) Bayliss y Starling: «The mechanism of pancratisch. sekretion.» *Journ. of Physiol.* Tomo xxviii, 1902, pág. 325.

(4) Bayliss: *Principles of generale Physiology.* 3.ª edición, Londres, 1920, página 346.

(5) Botezat: Ueber die Innervation der Blutkapillaren.» *Anat. Anz.*, Bd. xxxi, 1907, pág. 394.

(6) Botezat: «Die fibrillären Struktur von Nervenendapparate in Hautgebilde.» *Ibíd.*, Bd. xxx, 1907.

(7) Castro (Fernando de): «Nota sobre ciertas terminaciones nerviosas en el ganglio cervical superior simpático humano.» *Bol. Soc. esp. de Biologia.* Tomo vii, 1917, pág. 35.

(8) Corral (J. M.): «Beiträge zur Physiologie der Drüsen, Nr. xxxv. Die Abhängigkeit der innere Sekretion des Pankreas vom Nervensystem.» *Zeischr. f. Biologie.* Bd. lxviii, 1918, pág. 68.

(9) Dogiel: «Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und im Blutgefässe der Saügetiere.» *Arch. f. mikrosk. Anat.*, Bd. lii, 1898, pág. 63.

(10) Dogiel: «Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Saügetiere.» *Arch. f. Anat.*, 1899, página 150.

(11) Dogiel: «Die Nervenendigungen in der Thränendrüse der Saügetiere.» *Arch. f. mikrosk. Anatomie.*, Bd. lxii, 1893, pág. 632.

(12) Fusari y Panacci: «Les terminaisons des nerfs dans la muqueuse et dans les glandes sereuses de la langue des mammifères.» *Arch. Ital. de Biologie.* Tomo xiv, 1891, pág. 240.

(13) Gaskell: *The involuntary nervous system.* Longmans Green, Londres, 1916, página 79.

(14) Gentes: «Note sur les terminaisons nerveuses des ilots de Largerhans du Pancreas.» *Compt. R. des Séanc. de la Société de Biologie.* Tomo liv, 1902, página 202.

(15) Holmgren (Emil): *Laborok i Histologi.* Norstedt & Soners, Stockholm, 1920, página 681.

(16) Koelliker: *Handbuch des Gewebelehre des Menschen.* Bd. iii, Engelmann, Leipzig, 1899, pág. 256 y 277.

(17) Korolkov: «Die Nervenendigungen in der Speicheldrüsse.» *Anat. Anz.*, Bd. vii, 1892, pág. 580.

(18) KRAUSE: *Handbuch des menschlichen Anatomie,* Hanh'sche Buchandlung, Hannóver, 1879.

(19) KYTMANOF: «Ueber die Nervenendigungen in den Lymphgefässe der Saügetiere.» *Anat. Anz.,* Bd. XIX, 1901, pág. 369.

(20) LAPINSKY: «Ueber die Gefässinervation der Hundepfote.» *Arch. f. mikrosk. Anat.,* Bd. LXXV, 1905, pág. 625.

(21) MICHAILOV: «Zur Frage über die Innervation der Blutgefässe.» *Arch. f. mikrosk. Anat.,* Bd. LXXII, 1908, pág. 540.

(22) MICHAILOV: «Ueber die sensiblen Nervenendapparaten der zentralen sympatischen Ganglien der Saügetiere.» *Journ. f. Psychol. u. Neur.,* Bd. XV, 1910, pág. 269.

(23) MÜLLER (L. R.) y GLASSER: «Ueber die Innervation der Gefässe.» *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde.* Bd. 46, 1913, pág. 325.

(24) MÜLLER (ERICK): «Zur Kenntnis der Ausbreitung und Endigungsweise der Magen-Darm und Pankreasnerven. *Arch. f. mikrosk. Anat.,* Bd. XL, 1892, página 405.

(25) PAVLOV: *The work of the digestive glands,* 2.ª ed., London, 1910, pág. 48.

(26) PENSA: «Osservazione sulla distribuzione dei vasi sanguigni e dei nervi nel Pancreas.» *Bol. Soc. med. chirurg. di Pavia,* 1904.—Id. íd., *International Monatsschrift f. Anatomie und Physiologie.* Bd. XXII, 1905, pág. 90.

(27) RACHMANOV: «Zur Frage der Nervenendigungen in den Gefässen.» *Anat. Anz.* Bd. XIX, 1901, pág. 555.

(28) RAMÓN Y CAJAL (S.) y SALA (C.): «Terminación de los nervios y tubos glandulares del páncreas de los vertebrados.» *Trabajo del Laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de Barcelona,* 1891.

(29) RETZIUS: «Ueber die Anfange der Drüsengange und die Nervenendigungen in den Speicheldrüsen des Mundes.» *Biol. Untersuchungen.* N. F., III, Stockholm, 1892.

(30) RENNER: «Die Innervation der Bauchspeicheldrüse», en *Das vegetative Nervensystems,* von prof. L. R. Müller. Springer, Berlín, 1920, pág. 150.

(31) RINA MONTI: *Ricerche anatomo-comparative sulla minuta inervazione degli organi trofici dei cranioti inferiori.* Rossenberg e Sellier, Torino, 1898, página 115.

(32) SCHEMETKIN (en el artículo de DOGIEL): «Die Nervenendigungen in Herzen und in den Blutgefässe der Saügetiere.» *Arch. f. mikrosk. Anat.,* Bd. LII, página 63, 1898.

(33) SSOBOLEV: «Zur Innervationen der Bauchspeicheldrüse beim Menschen.» *Anat. Anz.* Bd. XL, 1912, pág. 462.

ALTERACIONES DEL RETÍCULO DE GOLGI EN LA RABIA

POR

J. RAMÓN Y FAÑANÁS

Hace ya algunos años que nuestro maestro [1] manifestó la indudable acción perturbadora del virus fijo sobre el aparato endocelular de Golgi de la mayor parte de los corpúsculos nerviosos. Sus investigaciones recayeron principalmente en la médula espinal, en el cerebro y cerebelo de conejos comunes inoculados por vía subdural, sacrificados en pleno período de parálisis completa.

Las lesiones reticulares vistas por Cajal consistieron principalmente en fragmentación y sucesiva pulverización del órgano de Golgi, que termina por resolverse en una pléyade de granos más o menos gruesos, esparcidos por el protoplasma celular. Alteraciones muy semejantes pudo observar en elementos nerviosos de la corteza cerebral del gato, a los tres días de haberle causado un traumatismo.

El estudio de las transformaciones que experimenta el retículo de Golgi de los centros nerviosos bajo la influencia de causas traumáticas, infecciosas, físicas, etc., etc., lo han realizado notables histólogos, entre los cuales uno de los primeros que merece citarse es Marcora [2]. Este sabio mostró la especial susceptibilidad de la red endocelular de las células motrices del núcleo del hipogloso cuando el nervio es arrancado o seccionado.

La lesión reticular se inicia precozmente desde el cuarto día de provocado el traumatismo, y paralelamente a los fenómenos de cromatolisis da principio la fragmentación del retículo de Golgi, que se dispone en islotes separados por espacios claros. Transcurridos quince días de provo-

[1] S. Ramón y Cajal: «Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato de Golgi.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XII, 1915.

[2] Marcora: «Sur les altérations de l'appareil réticular interne des cellules nerveuses motrices consecutives à la lésion des nerfs.» *Arch. ital. de Biolog.*, tomo LIII, 1910

cado el trauma, la alteración de la red endocelular es más intensa; ha perdido totalmente el aspecto reticular, apareciendo representado por escasas parcelas de substancia argentófila, compuestas de pequeños fragmentos, unidos algunos de ellos por filamentos más o menos retorcidos.

A los sesenta días de hecha la experiencia, la mayor parte de los elementos nerviosos aparecen destruídos, no siendo raro hallar alguna célula en relativo buen estado de conservación, en la que se perciben reliquias del órgano de Golgi, reducido a una masa de gránulos de forma indefinida, destacando algunos trabéculos hipertróficos, todo ello yacente en la escasa cantidad de protoplasma que rodea al núcleo.

Cuando la causa de la perturbación deja de actuar (próximamente a los treinta días) y el soma celular recobra su morfología normal, el aparato de Golgi se restablece, ofreciendo un aspecto en algún elemento nervioso netamente hipertrófico.

Otro investigador que estudió alteraciones patológicas del órgano endocelular fué Legendre [1], dándonos a conocer las mutaciones que experimentan tanto la substancia cromatófila como la red de Golgi en los elementos nerviosos excitados eléctricamente. Las experiencias de este histólogo recayeron sobre los ganglios lumbares, examinando los corpúsculos nerviosos poco tiempo después de haber actuado la corriente eléctrica. El aspecto del retículo difiere bastante de su aspecto normal; en primer lugar, éste está dislocado hacia la periferia celular, los espacios de la red parecen más amplios, y muchas veces ofrece un aspecto de franca fragmentación. Resultados idénticos obtuvo en cuanto a la lesión del órgano endocelular, haciendo transplantaciones de ganglios. Fundándose en estos resultados experimentales y en el indudable paralelismo existente entre las lesiones de los grumos de Nissl y el retículo de Golgi, se permitió considerarlos como una misma cosa.

La opinión de Legendre no concuerda con los importantes trabajos de Marcora [2], Collin y Lucien [3] y Cajal [4], no siendo posible admitir la

[1] R. Legendre: «Recherches sur le reseu intime de Golgi des cellules nerveuses des ganglions spinaux.» *Anat. Anzeiger*. Bd. 36, 1910.

[2] Marcora: «Ueber die Beziehungen zwischen dem Binnenntze und den Nisslchen Körperchen in den Nervenzellen.» *Anat. Anzeiger*. Bd. 35, 1910.

[3] Collin et Lucien: *Comp. rend. de l'Association des Anatomistes*. 11e Réunion. Nancy, 1909. *Bibliographie Anatomique*. Supplement.

[4] S. Ramón y Cajal: «Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato de Golgi.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XII, 1915.

identidad del retículo endocelular y los grumos cromatófilos, dadas las notables diferencias señaladas por estos sabios, referentes a forma, situación y composición química, que hacen superflua toda discusión. A estos hechos probatorios aún añade nuestro maestro otros datos no menos abrumadores, como son la existencia constante del aparato reticular de Golgi en todos los corpúsculos celulares no nerviosos (epiteliales, conectivos, óseos, glandulares, etc., etc.), cuyo protoplasma está desprovisto de formaciones basiófilas comparables a los grumos de Nissl.

En un caso de moquillo de forma paralítica encontró Del Río-Hortega [1], aparte de otros interesantes hallazgos anatomopatológicos, marcadas alteraciones del órgano reticular de Golgi en los distintos tipos celulares del asta de Ammon, en la corteza cerebral y en los corpúsculos de Purkinje del cerebelo. La lesión del retículo consistiría principalmente en progresiva fragmentación, con torsión de los fragmentos en aquellos elementos nerviosos cuya red de Golgi en estado normal se presenta formada por filamentos orientados según el eje celular, entrecruzados y con pocas anastomosis. En las células nerviosas que poseen un retículo endocelular más complicado en condiciones normales, es decir, formado por trabéculas varicosas repetidamente anastomosadas, tradúcese la alteración reticular por fuerte dilatación de las porciones varicosas seguida de fragmentación, formándose anillos irregulares de aspecto cada vez más borroso, hasta su total desaparición.

Cajal [2], en su último e importante trabajo sobre el aparato reticular de Golgi, nos da a conocer interesantes hechos sobre la significación fisiológica de dicha formación endocelular. Estudia nuestro maestro en esta monografía la serie de transformaciones regresivas que el órgano de Golgi experimenta en condiciones normales en el cartílago en vías de osificación, en las capas superficiales de los epitelios al sufrir la transformación queratínica, la serie de metamorfosis de dicha formación en las células adiposas de distintos órganos, el aspecto particular que ofrece el retículo en los odontoblastos y osteoblastos durante la fase secretoria, idéntico fenómeno en los elementos glandulares, etc., etc. También sorprendió mutaciones en el aparato de Golgi, en las células salivales de ani-

[1] P. del Río-Hortega: «Alteraciones del sistema nervioso central en un caso de moquillo de forma paralítica.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XII, 1915.

[2] S. Ramón y Cajal: «Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de Golgi.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XII, 1915.

males sometidos a la acción de la pilocarpina, alteraciones aparecidas al poco tiempo de actuar el tóxico.

También estudió este sabio las lesiones del aparato de Golgi en distintos centros nerviosos de animales jóvenes traumatizados experimentalmente y sacrificados entre los tres y cinco días de provocada la lesión. Tanto en las heridas cerebrales como en la sección de nervios observó intensas fragmentaciones de la red endocelular y pulverizaciones de esta substancia argentófila, hasta quedar reducida a diminutos gránulos dispersos por el soma celular.

Llama la atención nuestro maestro sobre las disposiciones autolíticas del aparato de Golgi en variados órganos nerviosos, fenómeno que se caracterizaría primeramente por desaparición del aspecto reticular, aislamiento de los cordones, partición de éstos en fragmentos cortos o condensándose en recias varicosidades de aspecto vacuolado, terminando finalmente el órgano de Golgi por disgregarse en finos grumos y delicados gránulos diseminados por el protoplasma, diferenciándose de los granos de pigmento por su forma y coloración más débil.

Estos fenómenos autolíticos fueron vistos por Cajal corrientemente en el hombre, y también en los animales, transcurridas tres u ocho horas de la muerte, aunque el cadáver haya sido conservado en frío o a bajas temperaturas.

Comprobó los hechos observados por Legendre, más otros ya mencionados sobre las alteraciones del retículo de Golgi en los ganglios transplantados, pero añadiendo el dato de haber visto corpúsculos ganglionares en los que subsiste bien conservado el aparato endocelular, sobre todo en elementos superficiales. Cajal lo atribuye a una relativa supervivencia celular.

Ultimamente, Penfield [1], usando el método de nuestro maestro, publicó un trabajo sobre las alteraciones del retículo de Golgi en determinados centros nerviosos de animales traumatizados experimentalmente, suministrándonos originales noticias sobre este órgano celular.

En los casos de resecciones cerebrales y secciones altas de la médula espinal, que se traducen en el primer caso por aumento del tono muscular, y por lo tanto la función de las células motrices medulares está alterada, no observó el menor cambio en los retículos endocelulares de dichos

[1] Wilder G. Penfield: «Alterations of the Golgi apparatus in nerve cells.» *Brain A. Journal of Neurology*, vol. XLIII, 1920.

corpúsculos del asta anterior, ni en los pertenecientes a las células ganglionares sensitivas. Resultados semejantes obtuvo en los casos de sección alta de la médula.

Con los mismos fines provocó intoxicaciones por medio de la estricnina, suministrándola en dosis sucesivas, hasta provocar fuertes convulsiones; tampoco pudo ver el menor signo de alteración en el retículo celular de los corpúsculos motrices del asta anterior ni en las células ganglionares. Conclusiones idénticas obtuvo inoculando el bacilo del tétanos o su toxina, y si bien la constante contracción muscular es causa más que suficiente de agotamiento de la función del corpúsculo nervioso motriz del asta anterior, no pudo hallar nada que indicase el menor trastorno del retículo endocelular de los elementos nerviosos motrices o en los sensitivos de los ganglios raquídeos.

También realizó Penfield interesantes investigaciones sobre las mutaciones del retículo de Golgi en las células de la columna de Clarke cuatro días después de seccionar la médula, sin que apareciera la menor alteración en las células motrices. En cambio describe dispersiones del retículo endocelular de los elementos ganglionares cuando se seccionan los axones formadores de las raíces posteriores o el cordón nervioso periférico.

Los trastornos de la red de Golgi empezarían a los cuatro días de hecha la sección del nervio, y el máximo de lesión se observa a los siete días de la misma.

Para el autor, después de las experiencias ya dichas el órgano de Golgi atravesaría estas tres fases:

1.° Desplazamiento del aparato, pero conservando su aspecto normal hacia la periferia celular, siempre a cierta distancia del arranque del axón.

2.° Disolución del mismo; y

3.° Reconstrucción.

El fenómeno de dispersión y el de cromatolisis suelen ir asociados, pero no es extraño que aparezcan completamente independientes. Este mismo histólogo[1] estudió con los métodos de Golgi, Cajal y con las modificaciones de Da Fano, Kopsch, Besta Sövall el aspecto del retículo de Golgi y del trophospongium de Holmgren en las células ganglionares del gato, des-

[1] Wilder G. Penfield: «The Golgi apparatus andits relationship to Holmgren's. Trophospongiumn in nerve cells comparison during retispersion.» *The Anatomical Record*, vol. XXII, 1921.

pués de la sección del nervio correspondiente, sacando la conclusión de que una y otra formación son estructuras completamente distintas.

Para este modesto trabajo nos hemos proporcionado el material de distintos perros muertos en observación por rabia de las calles, enfermedad que fué comprobada previamente, no sólo clínicamente, sino histológicamente (lesión de Babés, van Gehuchten y cuerpos de Negri). Los centros nerviosos fueron extraídos pocas horas después de la muerte para descartar en lo posible los fenómenos autolíticos del retículo de Golgi vistos por nuestro maestro, y que se prestan a ser considerados como producto de un proceso patológico.

Los centros nerviosos sobre los cuales recayeron nuestras investigaciones fueron asta de Ammon, cerebelo, ganglios raquídeos, de Gasser y el vago del neumogástrico.

La técnica seguida en nuestras pesquisas fué el proceder al urano formol de Cajal [1], ajustándonos exactamente al método, y aunque en animales adultos la obtención de buenas imágenes de red de Golgi no se consigue tan constantemente como en los jovenes, por lo menos en esta ocasión nos ha parecido obtener una reacción neta y muy selectiva del órgano endocelular de Golgi.

Ya hemos mencionado en la primera parte de este trabajo que el único autor hallado en la bibliografía puesta a nuestro alcance ha sido Cajal, que estudió las modificaciones de la red endocelular en determinados centros nerviosos del conejo común, inoculado subduralmente con el virus fijo.

Algunas de las observaciones que expondremos en este trabajo coinciden en muchos puntos con las de nuestro maestro, y únicamente añadiremos algunos aspectos del órgano de Golgi que difieren de las descripciones hechas de este aparato bajo la influencia de los distintos procesos patológicos.

En la rabia de las calles, según nuestro modesto entender, el retículo de Golgi es quizás lo primero y más intensamente alterado del sistema nervioso central, y aunque nuestra experiencia sobre el particular no es mucha, nos ha llamado la atención grandemente no encontrar en el transcurso de nuestras pesquisas ni un solo corpúsculo nervioso de alguna talla que ofrezca un aparato endocelular con aspecto netamente normal, y en

[1] S. Ramón y Cajal: *Boletín de la Soc. Española de Biol.* Sesión de 21 de junio de 1912. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo x, 1912.

cambio, en preparaciones de los mismos centros nerviosos coloreados por los métodos corrientes de anilinas no es extraño hallar algunas células nerviosas aparentemente, sin el menor signo de alteración patológica, por muy extensas y graves que sean las lesiones de aquel territorio nervioso.

Esta mayor sensibilidad que el órgano endocelular de Golgi muestra frente al virus rábico, en comparación a los otros elementos constitutivos de la célula (núcleo, nucleolo, grumos de Nissl, etc., etc), podría tener alguna utilidad en la rabia experimental, con fines diagnósticos, una vez que podamos determinar con cierta exactitud el momento en que da comienzo la metamorfosis del retículo. Esta comprobación la emprenderemos en breve, y paralelamente estudiaremos otras lesiones hace tiempo descritas en animales rábicos, pero que no han sido valorizadas debidamente en la rabia de las calles.

Lesiones en ganglios sensitivos.—Es un hecho de antiguo conocido la especial preferencia que el virus de las calles muestra por los elementos ganglionares sensitivos; pero esta acción no se manifiesta de un modo uniforme para todos ellos, y siempre encontramos más gravemente afectados los de Gasser, y sobre todo los plexiformes del vago.

Esta es la razón por la cual se recomienda para el diagnóstico histológico de la rabia se estudien, entre otras lesiones del sistema nervioso no menos importantes, las que presenta el ganglio del neumogástrico, casi siempre intensamente afectado por el virus lísico.

En la figura 1.ª hemos dibujado algunos tipos más frecuentemente observados de retículos de Golgi en los elementos nerviosos del ganglio del vago, y como sus variedades son muchas, nos limitaremos a dar una rápida exposición de algunos.

Desde luego nótase cierta palidez en la substancia argentófila del retículo de Golgi; éste aparece impregnado de color café menos intenso que en condiciones normales, e igualmente el aspecto de sus trabéculos no es perfectamente homogéneo; aparecen como granulosos, y algo más adelgazados. Una de las variedades más típicas de retículo alterado es la correspondiente a la letra *A*. Esta célula presenta su red endocelular en franca dispersión, hállase constituída por cordones granulosos, independientes unos de otros, muchos de ellos dispuestos en asas o en bastoncitos espiroideos, y localizado todo ello en la zona más periférica del soma celular. Otro tipo, también muy frecuente, semejante al anterior, y que

quizás represente una fase inmediata de destrucción, es el marcado con la *C*. En esta célula ganglionar, aparece el retículo disperso, pero extendido regularmente por todo el protoplasma, pudiéndose ver en algunos puntos cordones que conservan vestigios de anastomosis. Estas dos modalidades de conductos de Golgi ofrecen cierta semejanza con las disposiciones señaladas por Legendre en los ganglios excitados, y también con las vistas por Cajal en células ganglionares de gato de pocos días.

En otros elementos celulares *(E)* hemos discernido órganos de Golgi, fuertemente fragmentados en grumos cortos de forma indefinida, entre

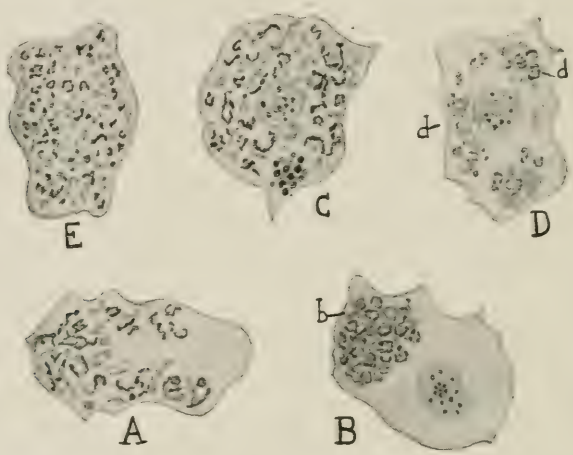


Fig. 1.ª—Variedades del retículo de las células sensitivas del ganglio plexiforme de un perro muerto de rabia: *A*, retículo dispuesto en asas; *B*, retículo polarizado y en anillos; *C*, retículo disperso de trabéculas granulosas; *D*, retículo en islotes de anillos; *E*, retículo totalmente fragmentado.

los cuales destacan algunos trabéculos más intensamente teñidos, con manifiesta tendencia a incurvarse, formando anillos extendidos por toda la superficie celular.

También, y con relativa frecuencia, hemos tenido ocasión de encontrar células ganglionares en las que el aparato endocelular *(B)* aparece localizado en un solo punto del protoplasma, dejando completamente libre del material argentófilo el resto del soma celular. En este caso el retículo hállase casi exclusivamente constituído por anillos de aspecto granuloso *(b)*, unos con otros en íntimo contacto.

Otra variedad de red de Golgi *(D)*, posiblemente fase destructiva muy próxima a la última descrita, es la que ofrece su retículo en islotes de

anillos granulosos *(d)*, con marcada tendencia a situarse en determinada zona protoplasmática.

En los ganglios raquídeos, aunque de ordinario no suelen, en la rabia, presentar lesiones tan acentuadas como en los de Gasser y del neumogástrico, en esta observación nuestra (fig. 2.ª) es donde hemos hallado la red de Golgi más profundamente alterada. El retículo mejor conservado que hemos percibido *(A)* se encuentra dividido en cordones granulosos

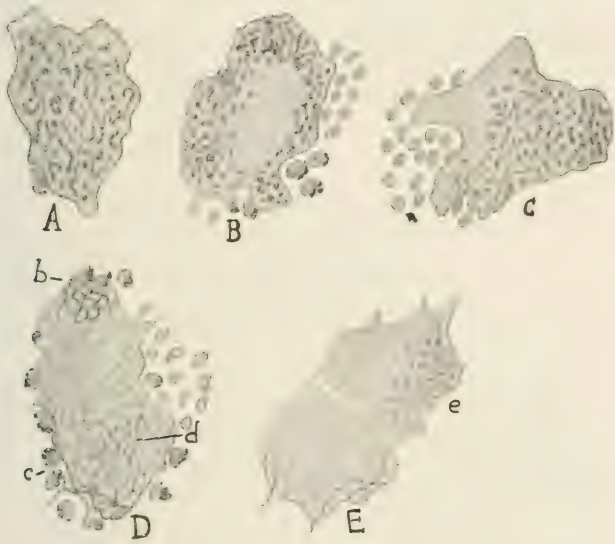


Fig. 2.ª—Aspecto del retículo de Golgi en los ganglios raquídeos de un perro muerto de hidrofobia: *A*, retículo fragmentado en cordones flexuosos; *B*, retículo periférico y grumoso; *D* y *E*, retículos totalmente fragmentados y acumulados en un solo punto de protoplasma, reacción simultánea de las neurofibrillas y el aparato de Golgi; *b*, zona neurofibrilar hipertrófica.

de longitud variable, casi siempre de aspecto espiroideo o flexuoso y disperso por el protoplasma del elemento sensitivo. Lo corriente es hallarlo *(B)* convertido en un material de aspecto grumoso, mal impregnado por la plata y extendido, bien por la periferia celular, dejando la parte central enteramente libre, o con marcada tendencia a ocupar un limitado espacio protoplasmático *(C, d, D, E, e)*. En algunas zonas de los ganglios observados hubo una coloración simultánea del aparato de Golgi y la red neurofibrilar, coincidencia ya anotada por nuestro maestro, y que aquí muestra una notable hipertrofia, principalmente de las neurofibrillas superficiales [1].

[1] S. Ramón y Cajal y Dalmacio García: «Las lesiones del retículo de las células nerviosas en la rabia.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, año 1904.

El ganglio de Gasser (fig. 3.ª) es otros de los centros nerviosos más constantemente atacados por al virus de la rabia, y por lo tanto los retículos endocelulares de todos sus corpúsculos sensitivos aparecen con

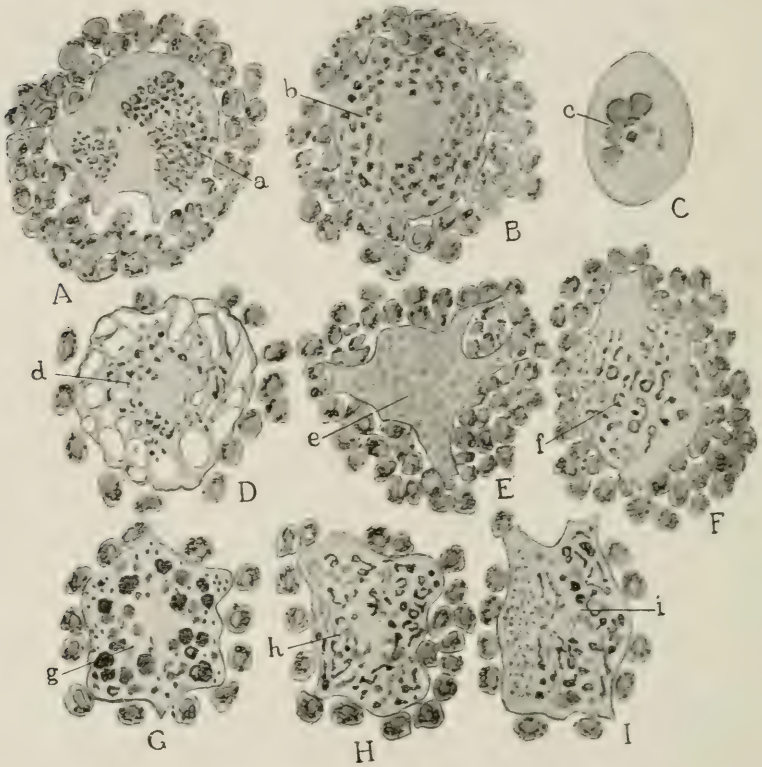


Fig. 3.ª—Disposición del retículo de Golgi en el ganglio de Gasser de un perro muerto de rabia: *A*, retículo de Golgi fragmentado y situado parcelariamente *(a)*; *B*, retículo marginal de trabéculos cortos algo hipertróficos *(b)*; *C*, *c*, notable hipertrofia del retículo; *D*, célula ganglionar vacuolizada con un retículo *(d)* fragmentario dispuesto en torno de la zona nuclear; *E*, retículo con vías de desaparición en una célula invadida por numerosos elementos capsulares; *F*, retículo fragmentado con algunas formas en anillos y trabéculos ondulados; *G*, retículo formado por grandes mazas homogéneas hipertróficas; *H*, retículo formado por cordones finos, espiroideos e incurvados, con tendencia a formar anillos; *I*. retículo formado en parte por trabéculos en maza, algunos hipertróficos y anastomosados.

manifiestos síntomas de hallarse profundamente lesionados. Los aspectos observados han sido muy variados; pero por no dar excesiva extensión a este trabajo sólo vamos a describir los tipos más corrientemente vistos en nuestas preparaciones.

También aquí llama la atención lo difundidas que se encuentran las

metamorfosis del retículo de Golgi, sea cualquiera la zona del ganglio estudiada: no hay elemento nervioso que no ostente huellas destructoras en su aparato, por muy normal que parezca su aspecto morfológico.

En la célula *H* se percibe un retículo de Golgi, fragmentado en bastoncitos engrosados por uno de sus extremos y otros terminados por un pequeño anillo, y los menos incurvados, con tendencia a unirse sus dos cabos libres; entre éstos encuéntranse también pequeños grumos y hasta algún anillo suelto. Otra disposición muy semejante a ésta es la correspondiente a la *I;* pero aquí encontramos la red de Golgi formada de trabéculos algo hipertróficos y con vestigios de anastomosis, no siendo raro encontrar masas sueltas, hipertróficas, teñidas con cierta homogeneidad. Una fase más avanzada del proceso destructivo señalamos en la célula *C;* en este elemento nervioso percíbese el órgano endocelular, teñido con poca intensidad, pudiéndose distinguir una fuerte fragmentación de los cordones, la mayor parte reducidos a formas bacilares pálidas; en cambio, destacan claramente formas en anillos, algunas conservando su puente de unión. Más raramente encuéntranse corpúsculos nerviosos, en los que la red de Golgi está convertida en una serie de masas monstruosas de aspecto esponjoso, bien teñidas por la plata, unas veces dispuestas en la periferia del soma celular, *G g*, y otras ocupando un punto determinado del mismo, *Cc;* estas formaciones, a nuestro juicio, no son más que anillos en fase máxima de hipertrofia, pues alguna de ellas aún se muestra unida a un corto trabéculo. Por úttimo, los tipos *A*, *B*, *D*, *E'* corresponden a fases sucesivas de la red de Golgi, con fuerte fragmentación e intensa palidez del material argentófilo; asimismo, las lesiones protoplasmáticas de otra índole son igualmente graves, como lo indica la intensa proliferación de los elementos capsulares, dispuestos a substituir al elemento nervioso en el espacio que ocupa en el ganglio. Cada uno de estos elementos de la cápsula presenta un retículo bien aparente situado en uno de los polos celulares.

Lesiones del retículo en el cerebelo. — En este órgano nervioso hemos encontrado también profundas alteraciones en su aparato reticular, pero sólo nos detendremos a describir las observadas en las células de Purkinje, por ser donde las modificaciones del órgano de Golgi tienen su máxima intensidad y quizás mayor especificidad, dada la especial complejidad del retículo en elementos normales.

De entre todas las disposiciones vistas entresacamos tan sólo unos cuantos tipos de retículo alterado, habiendo podido establecer, aunque no

de un modo completo, varias de las fases por las que atraviesa dicho retículo hasta llegar a su completa destrucción.

Aquí, como en los otros centros nerviosos descritos anteriormente, no hemos podido ver una célula de Purkinje que ostente su red de Golgi ni siquiera aproximadamente normal.

En la figura 4.ª, *C*, mostramos un aspecto del retículo en una célula de Purkinje caracterizado por estar formado de cordones fragmentados, algo

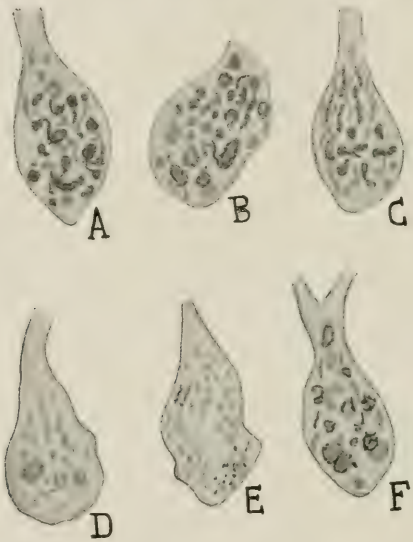


Fig. 4.ª—Diversas disposiciones del retículo de las células de Purkinje del cerebelo de un perro rabioso: *C*, retículo en gruesos cordones orientados según el eje mayor de la célula, en franca fragmentación; *A*, retículo hipertrófico en mazas, bolas, etc., etc.; *B*, retículo notablemente hipertrófico de mazas redondeadas esponjosas; *F*, retículo con escasos bastones con anillos hipertróficos; *E*, *D*, retículo en sus últimas fases de destrucción.

hipertróficos, dispuestos la mayor parte según el eje mayor de la célula; observándose también algunos trabéculos cortos, gruesos, transversalmente dispuestos, así como masas de substancia argentófila de aspecto varicoso, extendidos por el soma celular.

El corpúsculo *A* ostenta un retículo igualmente fragmentado, de trabéculos incurvados, recios y engrosados por sus extremos en forma de anillo, o bien en maza, todo ello disperso por el protoplasma, dejando libre el tallo principal del elemento nervioso. Otra fase inmediata a la descrita es la señalada con la letra *B* en este tipo del retículo; apenas se ve algún cordón más o menos largo, y en cambio predominan las formas

dispuestas en grandes anillos notablemente hipertróficos teñidos con cierta homogeneidad y dispersos por el protoplasma. En *F* mostramos otra disposición muy próxima a la precedente, pero en ésta parece haber disminuído el material argéntico, así como también parecen menos numerosas las masas argentófilas.

En *D* encuéntranse tan sólo sombras de la substancia argentófila; sólo se ven fragmentos de cordones borrosos y alguna masa esférular muy pá-

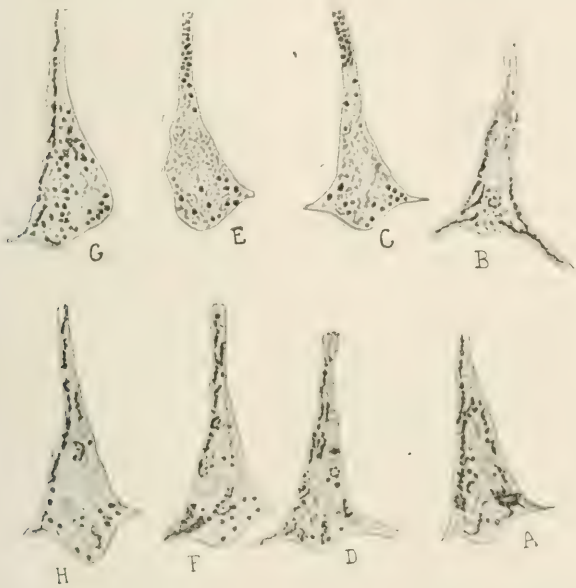


Fig. 5.ª—Aspectos del retículo de Golgi en las células piramidales del asta de Ammon: *A*, retículo fragmentado, de aspecto granuloso, que recuerda su disposición normal; *B*, retículo fragmentado, con dispersión central; *F* y *H*, retículo con más intensa fragmentación, pero conservando trozos de aspecto normal; *D* y *G*, retículo fragmentado en bastoncitos y gránulos; *E* y *C*, retículos resueltos en bastoncitos y gránulos pálidos.

lidamente impregnada. Últimamente, en la célula *E* el retículo de Golgi hállase convertido en un material de pequeños grumos, apenas coloreables por la plata y diseminados por el protoplasma celular.

Lesiones del retículo en el asta de Ammon.—En las observaciones que llevamos recogidas sobre modificaciones del retículo de Golgi en las células piramidales del asta de Ammon, no hemos tenido ocasión de ver alteraciones que podamos considerar como típicas en la rabia, aunque desde luego los elementos nerviosos de este centro están mucho más afectados que en el moquillo, enfermedad muy afine con la hidrofobia, y

que sin embargo apenas presenta, según hizo notar Del Río-Ortega, visibles modificaciones en la red de Golgi. Estas alteraciones reticulares se traducen en algunas células por la clásica fragmentación en cordones de variada longitud (*A*) de aspecto granuloso, pero reproduciendo la disposición normal.

En otros elementos (*B* y *H*) percíbese una indudable fragmentación de sus trabéculos, pero mucho más acentuada en su parte central, hasta el punto de estar reducida la substancia argentófila a formas bacilares cortas o finos gránulos pálidamente teñidos.

En estadios más avanzados del proceso destructivo (*F*, *G*, *D*) obsérvanse grandes interrupciones entre los cordones reticulares; la fragmentación en gránulos es más intensa, hallándose más acentuada la dispersión por el soma celular.

Por último, hay células (*E* y *C*) en las cuales la red de Golgi aparece dividida o en minúsculos y granulosos bastoncitos o en gránulos pequeños, diseminados irregularmente por todo el soma de la célula, distinguiéndose de las formaciones fragmentarias por lo débil de su coloración.

Por ahora no nos creemos con suficientes datos para sacar conclusiones definitivas sobre los hechos relatados, pues dadas las diversas formas clínicas que la hidrofobia presenta y la multiplicidad de lesiones descritas, merece la pena hacer un estudio experimental detenido de los sucesivos aspectos de la red de Golgi, tanto en la rabia de virus fijo como en la de las calles.

Desde luego podemos sentar la afirmación de que el aparato de Golgi está profundamente alterado en el sistema nervioso de los animales muertos de rabia; que esta alteración debe manifestarse poco tiempo después de infectado el animal, como lo demuestra el hallar transformaciones de la red de Golgi en elementos nerviosos aparentemente normales. Y por último, no consideramos totalmente inútil, siempre que las condiciones del material lo permitan, y como complemento del diagnóstico histológico, examinar también en los casos dudosos las posibles lesiones de la red endocelular de Golgi.

SOBRE EL PROCESO DE «CARIOSQUISIS» DE LOS GRANULOCITOS NEUTRÓFILOS Y SOBRE LA FORMACIÓN DE LOS «PLEOCARIOCITOS»

POR

G. PITTALUGA

En la sangre humana normal y aun en la inmensa mayoría de los estados morbosos que alteran más o menos la proporción de las cifras del esquema de Arneth (relación del número de lobulaciones nucleares respecto a 100 leucocitos neutrófilos) no suelen encontrarse granulocitos neutrófilos con más de cinco lobulaciones nucleares. Sólo en los períodos avanzados de las grandes infecciones crónicas, en particular de la infección tuberculosa, o en los procesos caquectizantes (carcinomas, etc.) aparecen en proporción más o menos crecida granulocitos neutrófilos con seis, siete o más lobulaciones nucleares.

A estas células francamente patológicas he dado el nombre de *pleocariocitos* (1915).

Los granulocitos eosinófilos, en iguales circunstancias patológicas, participan a veces de este proceso de lobulación exagerada. Sin embargo, es extremadamente raro encontrar un eosinófilo con más de tres lobulaciones nucleares. Casi siempre, como es sabido, ostentan un núcleo bilobulado.

El proceso de lobulación de los granulocitos neutrófilos puede interpretarse con arreglo a dos hipótesis fundamentales. La primera, sostenida principalmente por Arneth, considera el proceso de lobulación como un fenómeno de maturación de la celula leucocitaria, relacionado por tanto con su actividad diastásica. La segunda, defendida sobre todo por Schilling, atribuye en cambio todas las complicaciones morfológicas del núcleo a las adaptaciones casuales de la actividad mecánica del citoplasma celular, singularmente en relación con las funciones fagocitarias.

En estos últimos años estas dos hipótesis han sido objeto de larga

controversia. La doctrina de Arneth ha prevalecido sin embargo entre los hematólogos y los clínicos, y la determinación del llamado «esquema de Arneth» se hace casi siempre partiendo del supuesto de que los granulocitos neutrófilos de mayor complicación lobular son en realidad leucocitos maduros y en cierto modo más adelantados en su evolución morfológica y en su capacidad funcional, hasta cierto límite en que comienzan las modificaciones involutivas (envejecimiento).

Trátase de un problema que encierra al propio tiempo un gran interés científico, propiamente hematológico, y una gran importancia práctica. Con esta breve nota queremos contribuir a su esclarecimiento.

* * *

Los investigadores que nos han precedido en el estudio de esta cuestión no han otorgado, a mi modo de ver, suficiente atención al hallazgo de los tipos celulares que hemos indicado con el nombre de *pleocariocitos*. Es en verdad extraño, aun desde el punto de vista exclusivamente diagnóstico de la hematología clínica, que se haya dado tan escasa importancia a la presencia de granulocitos neutrófilos polilobulados con una cifra de lobulaciones nucleares superior a la de cinco. El mismo Arneth, en su voluminoso trabajo [1], trata muy fugazmente y sin atribuirle especial significación este punto.

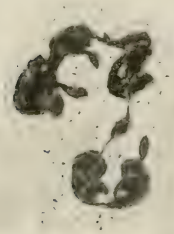


Fig. 1.ª—Pleocariocito con cinco gruesas lobulaciones nucleares y otras cinco pequeñas (aum. 2.000 diam.). Procede de sangre de un tuberculoso.

Nos ha parecido, al contrario, que el estudio de los pleocariocitos, de su formación en la sangre o en los exudados patológicos, de sus relaciones genéticas con los granulocitos normales, puede aportar datos interesantes para el esclarecimiento de los problemas antes expuestos acerca de la interpretación del proceso de lobulación en general.

Las figuras 1.ª a 5.ª que acompañan a este trabajo proceden de la sangre de un tuberculoso en período avanzado, con graves lesiones destructivas de pulmón y toxemia profunda. Todas ellas reproducen tipos distintos

[1] Arneth (J.): *Die qualitative Blutlehre.* (Un tomo de 660 páginas con 32 láminas.) Leipzig, edit. Werner Klinkardt, 1920.

de pleocariocitos con ocho y hasta doce lobulaciones nucleares. La figura 3.ª reproduce un granulocito eosinófilo de la misma sangre con igual tendencia a una lobulación atípica. La figura 6.ª representa un pleocariocito con once lobulaciones, y procede de la sangre de un enfermo de anemia perniciosa progresiva. Iguales imágenes hemos encontrado en la sangre de cancerosos, muy especialmente en cáncer mamario ulcerado. Los caracteres morfológicos de estas células, tales como resultan en preparaciones de sangre rápidamente fijadas con alcohol metílico absoluto y teñidas con el May-Grunwald-Giemsa, son los siguientes: dimensiones casi siempre algo mayores que las de los granulocitos neutrófilos normales (12 a 14 micras de diámetro). Este ligero ensanchamiento del diámetro de la célula leucocitaria parece debido más bien, en muchos casos, a un deshilachamiento del borde citoplásmico, a la formación de una franja periférica que no se observa nunca en los granulocitos neutrófilos con menos de cinco lobulaciones, salvo los casos de franca rotura traumática del citoplasma por accidente de técnica en la extensión del frotis. La forma de los pleocariocitos, virtualmente esferoidal, aparece sin embargo casi siempre más deformada que la ofrecida, en su aspecto corriente, por los granulocitos neutrófilos normales. En su mayoría los pleocariocitos se presentan con un aspecto ovoideo más o menos modificado por el contacto con los elementos celulares adyacentes, y dan la impresión de células poco consistentes, de citoplasma menos compacto que los granulocitos normales, más fácilmente alterable, por tanto, por cualquier factor mecánico o físicoquímico. El citoplasma, muy ligeramente acidófilo, presenta en su interior granulaciones neutrófilas cuyo aspecto es algo distinto del que ofrecen las granulaciones citoplásmicas del tipo ε de Ehrlich. Se trata de granulaciones sumamente desiguales en su tamaño, algunas aisladas, muy gruesas; otras muy finas, distintas en su forma, irregulares, en algunos casos, escasísimas y aun reunidas en zonas o territorios citoplásmicos determinados. En algunos pleocariocitos (véase como ejemplo la figura 6.ª) se aprecian en el citoplasma un corto número de gruesas granulaciones irregulares, aunque siempre conservan el mismo tipo de afinidades colorantes. El máximo número de lobulaciones nucleares por nosotros observado ha sido, en la sangre humana, el de 12. En estos casos de

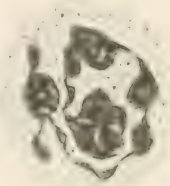


Fig. 2.ª—Procede de la sangre del mismo enfermo de la figura 1.ª (aum. 2.000 diam.).

extrema fragmentación de la masa nuclear algunas lobulaciones suelen ser afiladas, pequeñas, comparables a yemas o pequeñas protuberancias formadas directamente a expensas del cuerpo nuclear e íntimamente unidas con éste último, no ya por finos puentes de basiplastinas nucleares con tenue contenido cromatínico, tal como aparecen los recios lóbulos de los granulocitos neutrófilos normales, sino por verdadera substancia nuclear compacta. Otras lobulaciones en cambio aparecen como desgajadas de la masa nuclear y en cierto modo proyectadas a distancia en el citoplasma leucocitario, aunque siempre conserven filamentos de materiales nucleares que los unen al cuerpo del núcleo. La estructura nuclear no es menos interesante. Las lobulaciones nucleares de los granulocitos neutrófilos normales (del tipo A hasta el tipo E de Arneth) se hallan constituídas por masas de cromatina compacta, separadas por espacios claros de jugo nuclear, casi siempre poco evidentes, y las dimensiones de cada una de estas masas de cromatina son sumamente parecidas entre sí dentro de cada célula. En cambio, la estructura nuclear de los pleocariocitos es bien distinta. Los espacios que separan las masas cromatínicas son más anchos y desiguales. Gruesas motas de cromatina compacta se acompañan, en otros territorios nucleares, de granulaciones pulverulentas de cromatina o de pequeñas masas irregularmente distribuídas en el jugo nuclear. Esta fragmentación irregular de la cromatina puede afirmarse resueltamente que se hace más evidente y más acentuada cuanto mayor es el número de las lobulaciones nucleares.

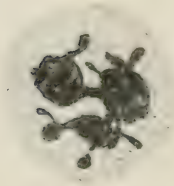


Fig. 3.ª—Procede de la sangre del mismo enfermo de la figura 1.ª (aum. 2.000 diam.).

Imágenes igualmente interesantes y que merecen descripción aparte se encuentran en los exudados purulentos, y muy especialmente en el contenido celular de los esputos que proceden de abscesos pulmonares o de bronquitis fétida, procesos en los cuales hemos tenido ocasión reiterada en estos últimos años de estudiar la formación de estas células patológicas.

Apresurémonos a declarar que no pretendemos asimilar *a priori* los pleocariocitos de la sangre con estos elementos celulares, procedentes, claro está, de granulocitos neutrófilos, pero formados como producto de un conjunto de actividades y de factores patológicos en el exudado purulento. Sin embargo, observemos, comparándolos con los anteriormente descritos, los caracteres de estos que provisionalmente podríamos llamar pleocariocitos extrahemáticos, o si se prefiere, *pioplcocariocitos*. Trátase de

células que ostentan en mayor grado todavía que los pleocariocitos hemáticos el aspecto deshilachado del borde citoplásmico y cierto ensanchamiento general en las dimensiones del cuerpo celular. La falta de uniformidad en las granulaciones neutrófilas del citoplasma y la escasez a veces extremada de las mismas son también más acentuadas que en los pleocariocitos hemáticos antes descritos. El citoplasma ofrece afinidades acidófilas, a veces algo más acentuadas que los granulocitos normales; a veces, en cambio, aparecen en el fondo citoplásmico zonas o territorios ligeramente basiófilos o policromatófilos, aunque siempre en grado muy tenue y apagado, o bien vacuolizados. El aspecto y la estructura nuclear son característicos. La masa del núcleo aparece francamente fragmentada. No se trata ya de lóbulos o protuberancias o excrecencias de los materiales nucleares, relacionadas siempre más a menos íntimamente con la misma masa nuclear, sino, al contrario, de globos o corpúsculos esferoidales u ovoideos proyectados a distancia, a veces hasta la periferia del citoplasma y relacionados entre sí tan sólo por filamentos de materiales nucleares, casi siempre muy pobres en cromatina. Esta substancia aparece siempre muy reducida en cantidad, muy escasa y dispersa en las lobulaciones nucleares, constituyendo motas y gránulos irregularmente distribuídos en el jugo nuclear; pero en la mayoría de los casos se aprecia más bien un proceso de cromatolisis con difusión de la cromatina en el jugo nuclear, que adquiere de este modo, con los métodos de coloración indicados, un aspecto más o menos uniforme, de un color violeta pálido, en que se distinguen tan sólo corpúsculos o granulaciones más densas.

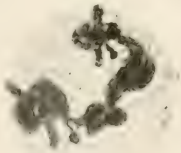


Fig. 4.ª—Procede de la sangre del mismo enfermo de la figura 1.ª (aum. 2.000 diám.).

A este proceso de fragmentación extremada del carioplasma con fenómenos de cromatolisis y acentuada separación de las lobulaciones nucleares, cuyos caracteres culminan en estas formas de pleocariocitos de los procesos inflamatorios, se puede dar el nombre de *cariosquisis*.

Ahora conviene intentar de una vez establecer las relaciones que existan entre la génesis de los pleocariocitos de la sangre circulante y la formación de estos elementos celulares con extremada fragmentación nuclear, es decir, en franco proceso de cariosquisis.

Parécenos evidente que si lográsemos poner de relieve esta relación tendríamos un gran argumento en apoyo de la hipótesis que atribuye la

lobulación múltiple a un proceso de progresiva maturación, de envejecimiento, y por fin de involución del granulocito neutrófilo como consecuencia de un esfuerzo y de un agotamiento funcional.

Desde el punto de vista propiamente morfológico no cabe dudar acerca del parentesco de unas y otras formas. Los pleocariocitos de la sangre circulante son granulocitos neutrófilos con muy pequeñas variaciones en sus caracteres citoplásmicos y con todas las graduaciones de la modificación del aspecto y de la estructura nuclear. Desde el granulocito neutrófilo pentalobulado (tipo E de Arneth), pasando por el granulocito neutrófilo de seis lobulaciones, se llega en algunos estados patológicos a los pleocariocitos de 10 y de 12 lobulaciones nucleares, con las modificaciones consiguientes, ya apuntadas, en las granulaciones neutrófilas, en el citoplasma, etc. La diferencia estriba en que en la sangre normal no se encuentran nunca granulocitos neutrófilos con más de cinco granulaciones, y aun estos últimos, como es sabido, en límites numéricos muy bajos (en término medio, 2 por 100 polinucleares). El esquema de los polinucleares neutrófilos según Arneth corresponde en efecto, según nuestras observaciones, que coinciden, salvo pequeñas variaciones, con las de la mayoría de los hematólogos, a las cifras siguientes:

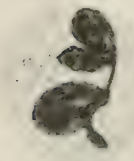


Fig. 5.ª—Granulocito eosinófilo con cuatro lobulaciones (tendencia a la *cariosquisis*). Procede de la sangre del mismo enfermo.

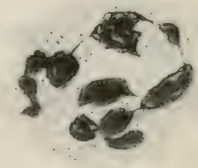


Fig. 6.ª—Pleocariocito con once lobulaciones, en franco proceso de *cariosquisis*. Procede de la sangre de un enfermo de anemia perniciosa progresiva. (Aum. 2.000 diam.).

DEL TIPO	A	B	C	D	E	TOTAL
Número de leucocitos. .	5	34	43	16	2	100
Número de núcleos.....	5	68	129	64	10	275

En cambio, aumenta el número de los granulocitos del tipo E de Arneth, como aumenta la cifra global de los lóbulos nucleares, por encima de 275, en un conjunto de procesos morbosos caracterizados en primer término por la acentuación de las oxidaciones orgánicas, bien de origen tóxico endógeno, bien de origen exógeno, como acontece en el hipertiroidismo, por un lado, en la infección tuberculosa, por otro lado.

En el hipertiroidismo es bien conocida la desviación constante del esquema de Arneth hacia la derecha. En la infección tuberculosa, mientras no sobrevengan estados asténicos profundos, es también constante la desviación del Arneth hacia la derecha. No aparecen, sin embargo, verdaderos pleocariocitos más que en los procesos caquectizantes, y aun a veces en coincidencia con una desviación hacia la izquierda del esquema de Arneth.

En lo que atañe a los pleocariocitos de los exudados en extremada cariosquisis, es también evidente su derivación de los granulocitos neutrófilos. Trátase en realidad de granulocitos neutrófilos en los cuales un estímulo patológico ha determinado un proceso de progresiva modificación de la estructura y del aspecto de la masa nuclear, y debemos ahora establecer si este estímulo es el mismo que determina la formación de los pleocariocitos de la sangre periférica o es de naturaleza distinta, y si la deformación de la imagen nuclear en uno y en otro caso está relacionada con la actividad diastásica del leucocito en respuesta a una excitación bioquímica del ambiente exterior, o bien si corresponde tan sólo a modificaciones accidentales de la forma y de la actividad mecánica del leucocito para el englobamiento de los materiales antigénicos, es decir, a su propiedad fagocitaria.

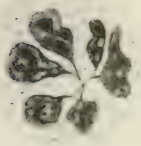


Fig. 7.ª—Proceso de *cariosquisis* de un granulocito neutrófilo en un esputo procedente de un absceso pulmonar.

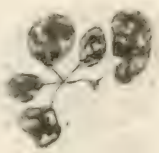


Fig. 8.ª—Proceso de *cariosquisis* de un granulocito neutrófilo en un esputo procedente de un absceso pulmonar.

* * *

La hipótesis de Brugsch y de Schilling, a la cual se adhieren algunos otros observadores, sostiene, como se ha dicho, que la lobulación del núcleo granulocítico es el resultado de la actividad del citoplasma leucocitario o, mejor dicho, acompaña a esta actividad por el mismo proceso, en virtud del cual en algunas amebas se observa una disposición de la cromatina nuclear en granulaciones dispersas, las cuales en cierto modo acompañan los movimientos pseudopódicos del protozoo para el englobamiento de los materiales alimenticios o para su traslación en el medio ambiente. El mismo estímulo quimiotáctico que determina la formación del pseudópodo se transmite a través del citoplasma y da lugar a una

respuesta por parte de la masa nuclear, que se amolda a las direcciones que en virtud de aquel estímulo adopta el protoplasma leucocitario. Cuando los fijadores ejercen su acción sobre la célula leucocitaria, el citoplasma se retrae durante el proceso de coagulación (acción del alcohol, etc), y en cambio las imágenes nucleares no logran modificarse, y por consiguiente persisten en la imagen microscópica definitiva núcleos más o menos lobulados, contenidos dentro de citoplasmas más o menos esferoidales.

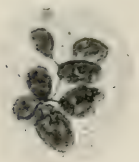


Fig. 9.ª—Proceso de *cariosquisis* de un granulocito neutrófilo en un esputo purulento.

Sin embargo, el examen directo en fresco de los granulocitos neutrófilos levemente impregnados, si se prefiere, con una tenue solución de azul de metileno carbonatado que pone de relieve la forma del núcleo, no habla ciertamente en favor de esta interpretación.

Esta observación puede practicarse igualmente, con el mismo procedimiento, empleando el material procedente de un exudado rico en pleocariocitos; por ejemplo, el esputo de un proceso inflamatorio broncopulmonar, un absceso de pulmón o el esputo neumónico correspondiente a las fases de resolución, en que se encuentran a veces en gran cantidad los granulocitos neutrófilos en cariosquisis.

En uno y en otro caso la observación microscópica permite cerciorarse de modo incontrovertible de la persistencia de las lobulaciones nucleares, así de los granulocitos neutrófilos normales como de los pleocariocitos en proceso más o menos avanzado de cariosquisis, *independientemente de la actividad citoplásmica del leucocito*, del movimiento vorticoso o brauniano de las granulaciones citoplásmicas, de las inclusiones más o menos abundantes de materiales englobados por acción fagocitaria, de la presencia o de la formación de pseudópodos, etc.

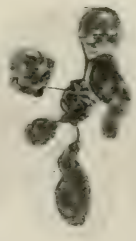


Fig. 10.—Proceso de intensa *cariosquisis* en un granulocito neutrófilo en esputos purulentos.

La infiltración leucocitaria del tejido intersticial en los tumores malignos, y la que se encuentra a veces muy intensamente desarrollada en las capas basilares del cuerpo mucoso en los procesos hiperplásticos o que invade los intersticios celulares de las células epiteliales en intensa proliferación en los epiteliomas, proporciona imágenes interesantes desde el punto de vista de las relaciones entre la forma del núcleo y

las deformaciones más o menos acentuadas a que se halla obligado el cuerpo celular del leucocito.

En ocasiones el citoplasma de estos leucocitos que infiltran el tejido epiteliomatoso hállase sometido a compresiones y modificaciones de tal naturaleza que lo transforman en un cuerpo afilado, casi imposible de reconocer en los intersticios celulares del tejido neoplástico. Tan sólo las imágenes nucleares más o menos deformadas y aplastadas, estiradas y afiladas por la compresión de las células inmediatas, permiten reconocer los granulocitos neutrófilos y diagnosticarlos. Y estos núcleos conservan, a pesar de todas esas causas de deformación y a pesar de las modificaciones mucho más acentuadas del aspecto citoplásmico, sus lobulaciones; de tal suerte, que si tenemos la paciencia de someter a un recuento, para establecer su proporción, los lóbulos nucleares de los granulocitos neutrófilos que infiltran una de estas neoplasias nos encontramos muchas veces con cifras que se alejan muy poco de la cifra media normal del esquema de Arneth, aunque casi siempre resultan en estos casos superiores a la de 275.

Otra observación interesante puede practicarse con los granulocitos neutrófilos empleados para la prueba de Jochman y Müller, para la demostración de la acción diastásica proteolítica sobre placas de suero coagulado o de gelatina. En los huecos que se forman por la digestión del material proteico se encuentran todas las formas de lobulaciones nucleares y casi siempre un gran predominio de las formas más complicadas, muchos pleocariocitos y algunos leucocitos en proceso de cariosquisis evidente.

Todo esto acontece durante un proceso de actividad bioquímica de los leucocitos sin que intervengan estímulos capaces de determinar la formación de pseudópodos o la acción fagocitaria de los mismos.

Finalmente, si se fija rápidamente una pequeña porción del material mucopurulento de un esputo procedente de un proceso neumónico, o se hacen preparaciones igualmente fijadas con rapidez y se determina en ellas, con el examen microscópico de numerosos campos, el tipo medio de los granulocitos neutrófilos y la cantidad relativa de pleocariocitos y de imágenes nucleares en cariosquisis; y se deja luego el mismo material en estufa a 37° durante veinticuatro horas, procediendo el día siguiente a la misma operación, determinando otra vez la cifra media de las lobula-

ciones nucleares de los granulocitos y la cantidad de pleocariocitos, observaremos constantemente un aumento en estos últimos, una desviación muy acentuada hacia la derecha del esquema de Arneth y la presencia de un gran número, a veces realmente enorme, de imágenes nucleares en acentuadísimo proceso de cariosquisis, hasta el punto de que en algunos esputos en estas condiciones casi todos los polinucleares neutrófilos se hallan reducidos, bien a detritus celulares, piocitos fragmentados y deshechos, o bien a pleocariocitos en pronunciadísima cariosquisis. Las imágenes más singulares de este último proceso, como son las reproducidas en nuestras figuras 7.ª a 10, proceden precisamente de material recogido de esputos neumónicos, de abscesos pulmonares, de bronquitis fétida, etc., y examinados después de un cierto tiempo de permanencia en estufa a 37°.

La riqueza bactérica de estos esputos no tiene ninguna relación, por lo general, con este proceso de fragmentación nuclear. Este proceso está relacionado, como el acúmulo de polinucleares neutrófilos en la masa fibrinosa del pulmón atacado por un proceso inflamatorio, *con la actividad diastásica, proteolítica de estos leucocitos.*

Cuatro hipótesis pueden formularse *a priori* para explicarnos la fisiopatología del proceso de cariosquisis:

a) *Hipótesis del envejecimiento celular simple.*—Los granulocitos neutrófilos proceden de mielocitos en los cuales el aspecto nuclear es resueltamente esferoidal. La diferencia morfológica entre un mielocito maduro y un granulocito de la sangre periférica o de los acúmulos inflamato rios o purulentos consiste exclusivamente en la aparición de las primeras complicaciones de la masa nuclear. Dentro de ciertos límites esta complicación por lobulación de la masa nuclear es fisiológica y corresponde a una progresiva actividad diastásica del leucocito en plena función secretora. La prueba de este hecho fisiológico está, en nuestro entender, en la gran abundancia del tipo medio de lobulaciones nucleares, esto es, de los granulocitos trilobulados (tipo C de Arneth). En la sangre normal los leucocitos con lobulaciones superiores a cuatro son relativamente escasos, escasísimos los de cinco lobulaciones y nunca se encuentran pleocariocitos (granulocitos neutrófilos con más de cinco lobulaciones). Si la inmensa mayoría de los granulocitos neutrófilos desaparecen del torrente circulatorio y de los tejidos en general cuando presentan cuatro o cinco lóbulos nucleares, es evidente que el proceso normal de envejecimiento

del leucocito tiene su término en ese momento de la capacidad fisiológica de complicación de la masa nuclear respecto a la masa citoplásmica. Por consiguiente, el proceso de cariosquisis en que las lobulaciones nucleares, por otro lado atípicas, supera el número de cinco, no puede considerarse como un proceso involutivo normal o como un sencillo envejecimiento de la célula leucocitaria.

b) *Hipótesis de la hiperactividad orto.*—Si el proceso de cariosquisis fuera la expresión de una hiperactividad nuclear correspondiente a una hiperactividad funcional de la glándula unicelular en el sentido normal de la elaboración y secreción de los fermentos específicos (oxidasas, hidrolasas en general, proteasas, etc.), en las grandes hiperleucocitosis reactivas, características de los procesos inflamatorios agudos, hallaríamos también una concomitante complicación de las imágenes nucleares; en suma, una constante y acentuada desviación del esquema de Arneth hacia la derecha, la presencia de pleocariocitos y la presencia de verdaderas cariosquisis en los mismos leucocitos del torrente circulatorio. Este fenómeno no se verifica nunca. La presencia de pleocariocitos es propia sólo de los estados muy avanzados de las grandes infecciones crónicas, y de todos modos no corresponde jamás en la proporción numérica a la intensidad de las reacciones leucocitarias que acompañan a los procesos inflamatorios agudos. Por esta razón y por otras muchas que pueden aducirse y que atañen al aumento de los pleocariocitos y de las imágenes de cariosquisis en los materiales procedentes de focos inflamatorios, de esputos purulentos, etc., y conservados en ambiente extraorgánico, podemos desechar resueltamente la hipótesis de que la fragmentación múltiple de la masa nuclear y los fenómenos de cariosquisis dependan de una orto-hiperactividad funcional de la célula leucocitaria.

c) *Hipótesis de la hiperactividad meta.*—Podríamos suponer que el proceso de cariosquisis dependiera de una desviación de la actividad nuclear por efecto de un estímulo mecánico o bioquímico anormal que a su vez determinase una función bioquímica atípica por parte de la célula leucocitaria (hiperactividad meta). Los estados patológicos en que se aprecian en la sangre circulante pleocariocitos, singularmente los procesos neoplásticos y los estados caquécticos de las grandes infecciones crónicas, se acompañan, en efecto, de profundas alteraciones de la constitución bioquímica del plasma, capaces de explicar una actividad metaplástica por parte de los elementos celulares encargados de funciones diastá-

sicas, y en particular de los granulocitos neutrófilos. Sin embargo, la cantidad proporcional de pleocariocitos que se encuentran en estos estados es siempre muy reducida. Esta hipótesis puede quedar como hipótesis de trabajo que nosotros por de pronto no creemos aceptable.

d) *Hipótesis del estímulo antitrípsico.*—El aumento de la antitripsina del plasma en los estados leucémicos caracterizados por intensa proliferación de células mieloides del tipo neutrófilo, y la demostración de que la mayor parte de los fermentos elaborados y vertidos en el plasma por estos granulocitos pertenece al grupo de la tripsina, y que por tanto en los estados morbosos en que se forman grandes acúmulos de leucocitos neutrófilos hay al propio tiempo una hiperproducción de fermento trípsico y una reacción correspondiente con formación de antitripsina en exceso, hace pensar en la posibilidad de que a su vez la antitripsina actúe como antígeno bioquímico sobre la actividad leucocitaria específica, y ésta se manifieste con la desviación morfológica extrema que consistiría en la hiperlobulación nuclear, y en último término, en el proceso de cariosquisis. Esta hipótesis tiene en contra suya las mismas objeciones que hemos expuesto ya cuando hemos examinado la hipótesis de la ortohiperactividad.

En resumen: nosotros creemos, por un conjunto de datos que han quedado someramente expuestos en las páginas anteriores, que *el proceso de cariosquisis representa un envejecimiento patológico de la célula leucocitaria*, y que por tanto ninguna de las hipótesis anteriores es suficiente por sí sola para explicarnos este proceso, en el cual convergen y coinciden causas múltiples que dan lugar al propio tiempo a un estímulo abnorme sobre la actividad de los granulocitos neutrófilos, a una consecutiva y tumultuosa hiperfunción de estos leucocitos, a un agotamiento de su actividad y a la formación precoz de formas involutivas de tipo extremo, antes que entren en juego (como acontece en el organismo normal) los mecanismos fisiológicos de eliminación de las células leucocitarias viejas, las cuales, por tanto, persisten, aunque siempre en escaso número, en la sangre circulante, o se presentan en los exudados y en los materiales inflamatorios.

LAS CONEXIONES CÓRTICOTALÁMICAS DE ALGUNAS ÁREAS DEL CEREBRO DEL CONEJO

POR

JOSÉ M. DE VILLAVERDE

Las conexiones entre el tálamo óptico y la corteza cerebral son de dos clases. Unas fibras arrancan de las neuronas del cerebro intermedio y van a terminar en la corteza; las otras siguen un camino inverso, son córticofugales. La primera categoría de fibras ha sido mucho más estudiada, y casi todos los trabajos encaminados a averiguar la representación de áreas corticales en núcleos talámicos están hechos refiriéndose casi exclusivamente a dicha clase de conductores. Los estudios experimentales y los de las piezas humanas con reblandecimientos localizados en distintas regiones de la corteza han contribuído a que se hagan grandes progresos en dicha cuestión.

Pero al estudio de las fibras córticotalámicas se le ha prestado muchísima menos atención, que, por otro lado, se explica a poco que meditemos sobre las causas de ello. En los estudios sobre las conexiones tálamocorticales puede servir tanto el material experimental como el que procede de autopsias. Como lo que se trata de ver son las alteraciones de las neuronas talámicas después de las lesiones de la corteza, el que haya transcurrido mucho tiempo desde que éstas tuvieron lugar no tiene gran valor, pues aun en este caso puede verse la atrofia de las células en los núcleos talámicos correspondientes. Esta circunstancia explica ya el por qué casi todo el mundo haya estudiado este género de conexiones, pues, como es natural, todos los neuropatólogos tienen una cierta predilección por el material humano.

Ahora bien: para estudiar las fibras córticotalámicas este material humano no sirve. Sería preciso que pudiésemos disponer del cerebro que tiene un reblandecimiento cortical un determinado número de días después de ocurrida la lesión, para poder seguir las degeneraciones descen-

dentes con el método de Marchi, y de cerebros que reúnan estas condiciones no se dispone con frecuencia. Es ésta la razón por la que las conexiones establecidas con esta clase de fibras hay que estudiarlas valiéndose de métodos experimentales, y éstos no disfrutan de la preferencia de todos los que se dedican a investigaciones neurológicas.

Un buen estudio de las fibras córticotalámicas ha hecho Ramón y Cajal [1]. Y como quiera que en él ha puesto de manifiesto con toda precisión las propiedades de dichos conductores nerviosos, valiéndose del método de Golgi, cabe afirmar que lo que nos ha revelado queda ya como algo fundamental, sobre todo en lo referente a su manera de terminar en los diversos núcleos del tálamo óptico. Cajal ha demostrado la existencia de fibras córticotalámicas en todos los núcleos del tálamo óptico; la mayor parte de ellas son fibras recias y poseen el carácter de terminales, pero también las hay más finas, colaterales, de fibras descendentes, de las que arrancan en ángulo recto. Una pequeña parte de ellas, las destinadas al núcleo triangular o medio, atravesaría la línea media e iría a terminar al núcleo homólogo del lado opuesto.

Con estos estudios anatómicos ha ocurrido que, aun exactos y precisos desde un cierto sentido, no han podido revelar particularidades de interés sumo, ya que los métodos que les sirvieron de base no son adecuados para ello. Nada nos dicen sobre las conexiones de determinadas regiones corticales con ciertos núcleos del tálamo.

Los estudios experimentales con la descripción de las degeneraciones secundarias que se derivan nos han dicho algo, pero no mucho, ciertamente. Gustave Roussy [2], en su tesis sobre el tálamo, hace de las citadas fibras una mención no muy extensa en la parte de su trabajo que sirve de introducción a la exposición de sus experiencias, y sin que por ella (que es el resumen de lo que anteriormente se había dicho) pueda formarse una idea clara sobre la manera como tienen lugar dichas conexiones con las diversas regiones de su corteza. Y al final de su trabajo, y como resumen de sus experiencias, nos dice muy poco sobre la manera de realizarse las conexiones córticotalámicas.

Los estudios experimentales realizados destruyendo regiones determi-

[1] Ramón y Cajal: «Las fibras nerviosas de origen cerebral, etc...» *Trabajos del Laboratorio de Investigacionnes biológicas*, tomo II.—Idem: *Histologie du système nerveux*, tomo II.

[2] Gustave Roussy: *La couche optique*. Paris, 1907.

nadas de la corteza han arrojado alguna más luz sobre esta cuestión, ya que dicha manera de proceder es más adecuada para ver de resolver algunos puntos que la destrucción directa del tálamo. Esto último es lo que hizo Roussy en sus animales de experimentación.

Víctor Berl [1], en una serie de conejos destruyó el cerebro occipital, y depués de cuatro semanas estudió las degeneraciones secundarias de aquella manera originadas, con el auxilio del método de Marchi. Al mismo tiempo en algunos de ellos enucleó un ojo. Las degeneraciones secundarias llegaban al tálamo, alcanzando diversos núcleos de él. Sobre el valor y significación de estas degeneraciones insistiremos más adelante.

Probst [2], en un gato adulto extirpó lo que él llama la corteza visual y el polo occipital de las circunvoluciones occipitales externas, y estudió las degeneraciones secundarias que se derivaban de aquella intervención, valiéndose del método de Marchi. Las conexiones córticotalámicas, por lo que se refería a los sectores destruídos, sólo se realizaban con determinados núcleos, que eran el pulvinar y los laterales.

En uno de sus últimos trabajos-resumen sobre los resultados de las investigaciones cerebrales, Cécile y Oskar Vogt [3], al hablar de las conexiones subcorticales de ciertas circunvoluciones, dicen que «una lesión de la región gigantopiramidal trae como consecuencia una degeneración descendente hasta el núcleo del tálamo v. a[1]., el cual representa la estación terminal para las fibras de la calota, mientras la destrucción de la circunvolución central posterior da lugar a una degeneración descendente que va a parar a la región talámica de terminación de las fibras de la cinta (v. a.)». Pero sobre esto no dan detalles más precisos.

Esta descripción de los dos eminentes investigadores berlineses, sin embargo, es lo más detallado que hemos encontrado sobre la representación exacta de ciertas regiones de la corteza en los núcleos talámicos por lo que a las fibras córticofugales hace referencia. Lástima es que el citado

[1] Víctor Berl: «Einiges ueber die Beziehungen der Sehbahnen zu dem vorderen Zweihügel der Kannichen.» *Obersteiner's Arbeiten*, tomo VIII.

[2] Probst: «Ueber den Verlauf der centralen Sehfasern (Rindensehhügelfasern und deren Endigung im Zwischen und Mittelhirn, etc...» *(Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten.)*

[3] Cécile und Oskar Vogt: «Vierte Mitteilung: Die physiologische Bedeutung der architektonischen Rindenfelderung auf Grund neuer Rindenreizung.» *Journal für Psychologie und Neurologie*, Bd. 25, 1919.

trabajo esté dedicado al estudio de otras cuestiones y no insista sobre lo que por el momento nos interesa.

El estudio de estas fibras, por tanto, está muy poco desarrollado y merece la pena de contribuir a él. Aparte de las teorías sugestivas, como la de Ramón y Cajal sobre la probable significación psicofisiológica de estos conductores, y a las que un estudio anatómico experimental en la forma que hemos indicado podía dar una mayor solidez objetiva, este género de conexiones, como representantes en general de la relación que pueda o no pueda existir entre ciertas cortezas regionales, puede arrojar luz sobre la significación de algunas áreas corticales, cuyas conexiones y lo que representan hoy permanecen en el misterio. Y esto es tanto de mayor importancia, por la razón que experimentalmente es mucho más fácil determinar las conexiones talámicas de ciertas áreas con respecto a estas fibras que a las tálamocorticales, cuyo estudio experimental es más difícil.

Este ha sido el fin que nos ha impulsado a emprender este estudio. El material de que nos hemos valido nos ha permitido poner ya en claro algún punto interesante, y desde luego los problemas nuevos que esto nos plantea servirán de base para nuestras experiencias ulteriores.

Material y procedimiento de estudio.

Nos hemos valido del material que nos sirvió para el estudio de las conexiones interhemisféricas. En varios conejos, previa trepanación, con un hierro al rojo destruimos regiones varias de la corteza de las partes posteriores del cerebro. A los quince días el animal fué sacrificado, se hizo con su cerebro el método de Marchi, y se cortó de atrás adelante, siempre con secciones frontales. Como las lesiones se habían hecho en cada conejo en un sitio diferente, y su extensión y profundidad variaban asimismo de un caso a otro, nos ha sido posible comparar los resultados y rectificarlos.

Los conejos que nos han servido para estas experiencias han sido tres, y lo hallado en ellos ha sido lo siguiente:

Conejo c. c. número 32.—El estudio en serie de esta pieza nos mostró la siguiente disposición de la lesión y de las degeneraciones secundarias:

En cortes que pasan aproximadamente al nivel de la lámina XXI del atlas del conejo de Winckler (aunque no correspondiendo del todo, pues

los cortes frontales de nuestra serie eran un poco más oblicuos hacia abajo y adelante), donde no hay cuerpo calloso y la parte más dorsal del hemisferio está formada por el área 18 de Brodmann, limitando por dentro con la 29 *d*, que forma el borde del hemisferio, la lesión se extiende en pequeña escala a la substancia gris de la cara externa y en grado mucho mayor a las zonas profundas que se hallan por debajo. El instrumen-

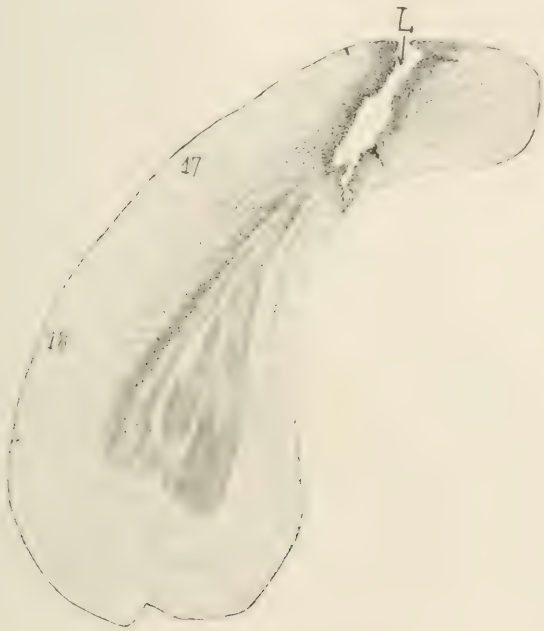


Fig. 1.ª—Destrucción del área 18 de Brodmann y separación del ángulo superior del hemisferio. La 17 a este nivel apenas está afectada.

to que produjo la lesión penetró en la substancia cerebral en área 18 de Brodmann, un poco por fuera de los límites de ésta con la 29 *d*. El orificio de entrada es pequeño y la zona reblandecida a su alrededor no muy extensa; pero hacia las capas profundas la lesión se extiende y se hace ya de cierta consideración. Substancia blanca apenas existe, pero a su nivel alcanza la lesión el máximum de su importancia y llega a las capas más profundas del área 29 *c*, situada por la cara interna del hemisferio, aunque, sin embargo, no penetre en ella.

En los cortes siguientes la lesión se nos presenta como mayor. Sigue estando el orificio de entrada en el área 18, en su límite con la 29, y sien-

do el mismo muy pequeño; pero en las regiones profundas la extensión del insulto traumático se ha hecho muchísimo mayor. Todas las capas profundas del área 18 están destruídas, y por dentro llega hasta la 29 *c*, penetrando en su espesor y alcanzando hasta la superficie interna del hemisferio (esto por una prolongación inferointerna de la lesión). El hemisferio, por tanto, en los cortes a este nivel exhibe su ángulo interno como

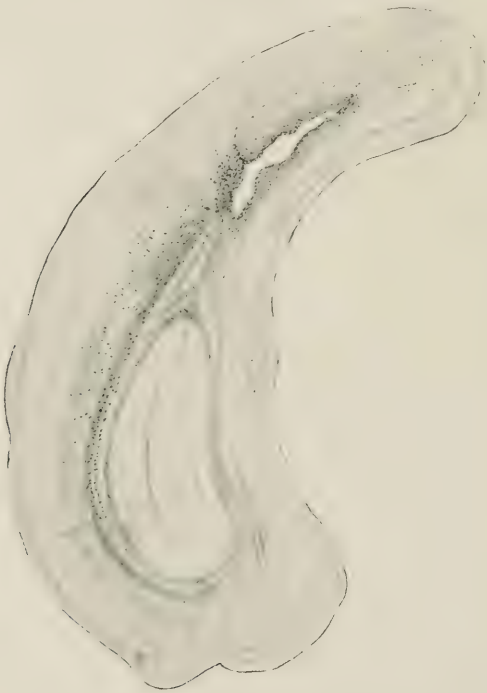


Fig. 2.ª—Al nivel del comienzo del ventrículo. Reblandecimiento linear del centro del hemisferio.

completamente separado por la lesión. Por fuera y abajo la lesión tiene otra pequeña prolongación que penetra en la porción más dorsal del área 17, en sus capas más profundas.

En cortes más anteriores, donde va a comenzar el ventrículo (aproximadamente al nivel de la lámina XIX del atlas de Winckler), la lesión, que ya venía siendo en los cortes posteriores cada vez menor, apenas existe; se reduce a un pequeño reblandecimiento en el centro del hemisferio, donde el ventrículo comienza a manifestarse. En la substancia gris profunda de la 29 *c* ya no hay nada. Las áreas de la cara superoexterna

del hemisferio, incluso sus capas profundas, están normales. Lo que hay de substancia blanca a este nivel está llena de fibras degeneradas intensamente teñidas, las que son de varios calibres, pero predomina la variedad gruesa. Estas fibras en todo el ángulo superior del hemisferio (dorsalmente a la lesión) están esparcidas por los diversos estratos de substancia blanca y penetran en la gris; verosímilmente corresponden a todos los sistemas de las áreas corticales existentes a este nivel que han sido destruídas por la lesión. Más ventralmente, por debajo de la lesión, hay degeneraciones secundarias que, para nuestro propósito, son de la mayor importancia. La extensión del área en que están diseminadas no llega a la mitad ventral del hemisferio. Estas fibras se hallan situadas en el estrato sagital externo en la substancia blanca que limita con la gris, y apenas existen en el interno.

En los cortes siguientes (un poco más anteriores), la lesión, que es cada vez menor, apenas existe. En la substancia blanca del hemisferio, en el tercio más dorsal, las fibras degeneradas existen casi exclusivamente en el estrato sagital externo; más ventralmente, aun preponderando en dicha región de la substancia blanca, existen también en el estrato interno.

En cortes más anteriores (al nivel de la lámina XVII de Winckler) ya puede decirse que no hay lesión. Las degeneraciones de la substancia blanca son siempre las mismas: numerosas y gruesas únicamente en el estrato externo del tercio dorsal del hemisferio, y diseminadas también en el externo, un poco por debajo de esta región.

Más adelante, en cortes que dorsalmente pasarían al nivel de la lámina XV de Winckler y por abajo serían más anteriores, y donde el tálamo aún no está unido con el hemisferio, se observa lo siguiente: la lesión no existe ya en absoluto, y las degeneraciones secundarias del hemisferio se hallan en la substancia blanca en el tercio medio del hemisferio (dirección dorsoventral). Son gruesas, numerosísimas, y se las ve acumularse en las digitaciones de substancia blanca, que se dirigen hacia la línea media para constituir en planos un poco más anteriores la parte más posterior de la cápsula interna.

Aún el tálamo no está unido a este nivel con el hemisferio por la cápsula interna, y aquél está constituído en los cortes frontales de la siguiente manera: dando la vuelta al tálamo por fuera, y dorsalmente se halla el campo compacto formado por las fibras gruesas que constituyen las radiaciones ópticas. Por dentro de éstas, inmediatamente, se encuentra el

cuerpo o ganglio geniculado lateral, dividido en dos porciones: ventral y dorsal. La primera porción, más pequeña, contiene fascículos numerosos de fibras que lo recorren en toda su extensión en dirección ventrodorsal, mientras que el segmento dorsal del mismo ganglio, que es mayor, contiene sólo pocos grupos de fibras que lo recorren de dentro afuera. Por dentro de ambos núcleos hay grupos abundantes de fibras que los separan del núcleo ventral del tálamo. Inmediatamente, por dentro de la porción dorsal del cuerpo geniculado, separado de él por una lámina de subs-

Fig. 3.ª—*LA*, núcleo lateral; *G. G. L*, geniculado lateral dorsal; *G. G. L*^{v}, geniculado lateral ventral.

tancia blanca, y en la parte más dorsal del tálamo, se halla el núcleo lateral del mismo, recubierto dorsalmente por los restos de la radiación óptica y recorrido en dirección transversal por manojos de fibras que no son muy abundantes. Por dentro de este núcleo se halla el núcleo medio, muy pequeño a este nivel, y más hacia la línea media, y un poco dorsalmente, el núcleo de la habénula con el fascículo retrorreflexo de Meynert.

Las degeneraciones halladas en el tálamo a este nivel fueron las siguientes: la radiación óptica en toda su extensión contiene fibras degeneradas que no son muy numerosas, pero evidentísimas, sobre todo comparando en varios cortes un lado con el otro. Las radiaciones de substancia blanca, que atraviesan la porción ventral del cuerpo geniculado lateral, están llenas de fibras degeneradas. Por debajo y dentro de este

ganglio, en la substancia blanca que lo separa del núcleo ventral del tálamo y un poco por encima de la región más dorsal del pie del ventrículo, hay un haz con numerosas fibras degeneradas que toman la dirección hacia arriba y adentro, pero que en ningún caso se las ve penetrar en el núcleo ventral del tálamo. El cuerpo geniculado lateral (porción dorsal) es el que contiene mayor cantidad de fibras degeneradas, viéndoselas no sólo en los fascículos de substancia blanca que lo atraviesan, sino también esparcidas por todos sus elementos grises constituyentes. Las fibras de-

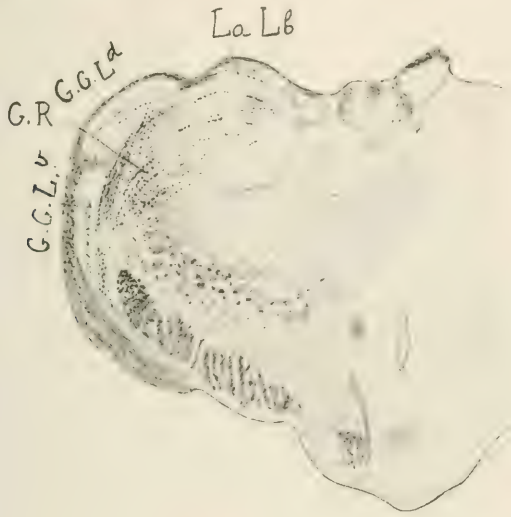


Fig. 4.ª—*G. R.*, ganglio reticulado (porción caudal) con numerosísimas fibras degeneradas; *La Lb*, las dos porciones del ganglio lateral; *G. G. L.ᵈ G. G. L.ᵛ*, las dos porciones del ganglio geniculado lateral.

generadas en este núcleo están esparcidas en todo él, pero son muchísimo más numerosas en sus regiones profundas y ventrales. El núcleo lateral exhibe en sus fascículos de fibras gran cantidad de puntitos negros que son escasos y dudosos en su substancia gris. El ganglio ventral del tálamo no contiene en absoluto fibras degeneradas. El pie del pedúnculo, en su región más dorsal, muestra un pequeño campo en donde las fibras degeneradas gruesas son numerosísimas.

En todos los cortes siguientes, donde no existe aún la unión del hemisferio con el tálamo por la cápsula interna, ocurre una cosa parecida. En el tálamo, el grupo de fibras degeneradas gruesas que se hallaban por dentro y debajo de la porción ventral del cuerpo geniculado lateral se ve que

ascienden y forman el contingente principal de las degeneraciones numerosísimas esparcidas en el cuerpo geniculado lateral (porción dorsal), sobre todo en sus regiones profundas. Todo lo demás está en la misma forma. Se ve cómo las fibras situadas en los estratos de substancia blanca del hemisferio, donde son numerosísimas, comienzan a disponerse en las digitaciones transversales de substancia blanca que ya existen, aunque aún no se presente la cápsula interna en su totalidad.

Algo más adelante (un poco más atrás que la lámina XIII de Winckler) se ve cómo las fibras degeneradas, numerosísimas en los estratos de

Fig. 5.ª—Peso de las fibras degeneradas del hemisferio al tálamo a través de la cápsula interna. Se las ve acumularse en el reticular y algo en el lateral. También van al pie del pedúnculo.

la substancia blanca, con éstos rodeando al núcleo caudado, se dirigen al tálamo. El cuerpo geniculado externo (porción dorsal), que es mucho más pequeño, contiene una gran cantidad de fibras degeneradas, exactamente como en cortes más caudales. El núcleo lateral a este nivel está en toda su substancia gris con una gran cantidad de fibras degeneradas diseminadas. Los núcleos medio, de la habénula y ventral continúan sin contener fibras degeneradas. Todo a lo largo de la superficie dorsal del tálamo, lo que queda de radiación óptica las tiene. Ninguna de las cintas ópticas contiene fibras degeneradas, a no ser algunos puntos finos diseminados, prácticamente sin valor.

En los cortes un poco más anteriores ha desaparecido ya el cuerpo geniculado lateral. El núcleo lateral cada vez contiene menos fibras dege-

neradas. Más adelante éste se acentúa más y llega un momento en que ya no es posible encontrar nada patológico en el tálamo.

Resumen de las degeneraciones.—La lesión se produjo entrando el instrumento en el área número 18 de Brodmann, cerca de la 29. Aquélla en la superficie es pequeña, pero en las capas profundas hay un reblandecimiento de cierta extensión. La lesión ha destruído parte de la zona 18, regiones profundas de la 29 *d* y la 29 *c* por donde salió el instrumento. En sus regiones más anteriores la lesión penetra un poco en la parte más dorsal de la 17. La lesión casi sólo se extiende a la parte donde hay substancia gris y poca blanca; pero aun en los cortes donde va a comenzar el ventrículo hay restos de lesión en el centro del hemisferio.

Las degeneraciones secundarias que encontramos fueron las siguientes:

Un poco por delante de la lesión, todo el sistema de proyección, asociación, largo y comisural del área 29 *d* está degenerado y se ve a las fibras patológicas esparcirse en forma de abanico en esta región.

Los estratos de substancia blanca ventralmente al sitio que ocupa la lesión y en cortes anteriores a la misma, muestran gran cantidad de fibras degeneradas de la variedad gruesa. Estas fibras, en los cortes más caudales, están esparcidas sólo en el estrato externo, inmediatamente debajo de la substancia gris, y se extienden sólo al tercio más dorsal de aquél. Según avanzamos más hacia adelante, las fibras se extienden a una área más extensa ventralmente, y aquí ya están acumuladas en gran número, tanto en el estrato interno como en el externo. Según nos aproximamos al sitio donde va a comenzar la cápsula interna, las fibras se acumulan en gran número en los manojos de substancia blanca más dorsales existentes a este nivel, y ya en la cápsula interna vemos que las fibras degeneradas en gran número, dando vuelta ventralmente al núcleo caudado, penetran en el tálamo al nivel del núcleo reticular (*nucleus reticulatus*).

En el tálamo nos encontramos con lo siguiente: Las fibras degeneradas son numerosísimas en el cuerpo geniculado lateral (dorsal), pero sobre todo en sus capas profundas. El núcleo lateral las contiene también, aunque en menor número, pero no en toda su extensión; en sus regiones más caudales no las hemos hallado. El cuerpo geniculado lateral (porción ventral) las contiene numerosísimas, pero sólo en los manojos de fibras que lo atraviesan de abajo arriba, dirigiéndose a la porción dorsal del mismo ganglio. Por dentro del cuerpo geniculado lateral ventral y en la lámina blanca que lo separa del ganglio central talámico hay una canti-

dad enorme de fibras degeneradas gruesas que van a parar a las partes profundas del cuerpo geniculado lateral dorsal. En el pie del pedúnculo hay fibras degeneradas que se reúnen en una área situada en la región dorsal y externo de la citada vía. La radiación óptica contiene las fibras degeneradas en proporción bastante grande. Estas fibras degeneradas no las hemos hallado en la radiación óptica del otro lado ni en las cintas ópticas (excepción hecha de algunos granitos negros esparcidos que es frecuente hallar con el método de Marchi en estas formaciones).

Conejo c. c. número 40.—La lesión practicada tuvo lugar en unas condiciones parecidas a las del conejo anterior y con su cerebro se hizo lo mismo.

El estudio de este cerebro en cortes seriados nos mostró lo siguiente:

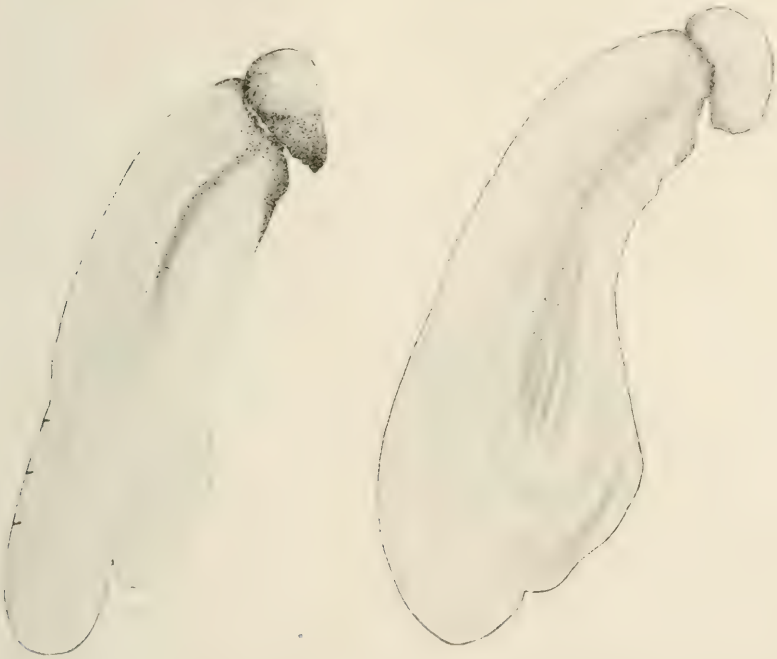
En la región más dorsal del hemisferio izquierdo la lesión se extiende al mismo ángulo del hemisferio, y como no es muy extensa, se circunscribe con bastante exactitud al área 29.

En cortes un poquito más anteriores la lesión, que se hace un poco más extensa, alcanza en dirección ventral las regiones más dorsales del área 18. Por dentro la lesión se hace más extensa y llega al área 29 *c*, la que es destruída casi totalmente.

Más anteriormente la lesión se nos muestra como un poco más extensa. La región del ángulo del hemisferio está indemne, pero el reblandecimiento comienza un poco por debajo, alcanza las regiones profundas de la corteza y alcanza el área 29 *c*, la que destruye en toda su extensión. Aun a este nivel no hay figura *sagitalis lateralis* que pueda servirnos de punto de referencia para delimitar las áreas. Un poco por fuera de la lesión descrita hay otra que arranca del gran reblandecimiento existente en la 29 *c*, y que marcha hacia afuera en plena substancia gris (área 18), en su región más dorsal.

En cortes un poco más dorsales la lesión es menos extensa. La que corresponde de ella al área 18 ha desaparecido, pero la destrucción del área 29 *c* es completa. Más ventralmente, en la superficie interna del hemisferio en las capas superficiales de la 29 *c*, hay otro reblandecimiento. La lesión dorsalmente está principalmente circunscrita a la substancia blanca del hemisferio en forma de una hendidura vertical extendida a la parte más superior del ventrículo y que comunica con la parte destruída de la corteza a ese nivel (área 29 *c*).

Un poco por delante la lesión de la 29 *c* empieza a ser menos extensa. La de la substancia blanca es poco manifiesta, pues con su forma y dirección no se distingue bien del comienzo del ventrículo, aunque dentro contenga numerosos cuerpos granulosos. Por fuera del ventrículo, el tapete y los dos estratos contienen numerosísimas fibras degeneradas de todos calibres, pero sobre todo de la variedad gruesa. En la cara interna



Figs. 6.ª y 7.ª—Cerca del límite caudal de la lesión. Destrucción del área 29.

del hemisferio sigue viéndose el reblandecimiento limitado a las capas superficiales de la 29 *e*.

Se va haciendo cada vez menor la lesión al nivel de la 29 *c* y sigue exhibiendo los mismos caracteres la de la 29 *e*. En los dos estratos y en el tapete en el tercio dorsal de la substancia blanca las fibras degeneradas son numerosísimas.

En todos los cortes siguientes (al nivel aproximadamente entre las láminas XVII y XVIII de Winckler), las fibras degeneradas de los estratos presentan los mismos caracteres, aunque ventralmente alcanzan mayor extensión. La lesión cada vez se hace más pequeña.

Al nivel de las láminas XVII y XVI del atlas de Winckler ya no hay lesión. Sobre todo, en los cortes que corresponden a la última lámina las fibras degeneradas gruesas de los estratos de substancia blanca del hemisferio son numerosísimas. En el cerebro intermedio la radiación óptica del lado operado contiene algunas fibras degeneradas no numerosas, pero que contrastan con lo que ocurre en la del otro lado. Ni el pulvinar ni los gan-

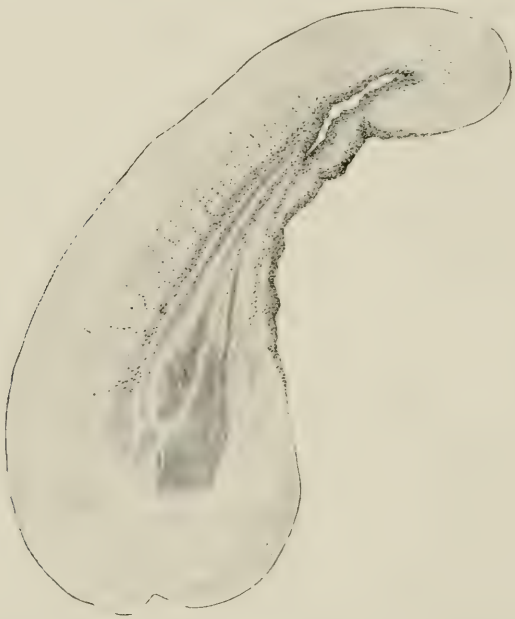


Fig. 8.ª—La lesión es en forma de hendidura al nivel del ventrículo. Lesión de la 29*c* en la cara interna del hemisferio. Más abajo la cara interna está lesionada.

glios geniculados contienen fibras degeneradas, y menos aún los núcleos centrales del tálamo.

En cortes un poco más anteriores (lámina XIV de Winckler y un poco por delante de este nivel) es donde en este cerebro encontramos las degeneraciones más características. El tálamo en los cortes se nos presenta constituído de la siguiente forma: Por fuera, rodeando a aquél, se hallan las radiaciones ópticas mucho menos extensas que en cortes posteriores. Inmediatamente por debajo de ellas encontramos el cuerpo geniculado lateral, con sus porciones ventral y caudal, pero que a este nivel son menos extensas. Debajo de la porción dorsal del cuerpo geniculado lateral hallamos el núcleo reticular con su gran cantidad de fascículos caracterís-

tica. Por dentro de estos dos ganglios últimos y en la parte más dorsal del tálamo se ve el núcleo lateral con una porción dorsal y otra ventral, que es mayor, ambas separadas por una laminilla de substancia blanca. Las degeneraciones halladas en el tálamo están distribuídas de la siguiente manera: El núcleo reticular contiene una cantidad enorme de fibras degeneradas en toda su extensión. En la radiación óptica existen algunas fibras degeneradas que son muy escasas. En el cuerpo geniculado lateral (porción dorsal) apenas hay algunas fibras degeneradas. En el núcleo la-

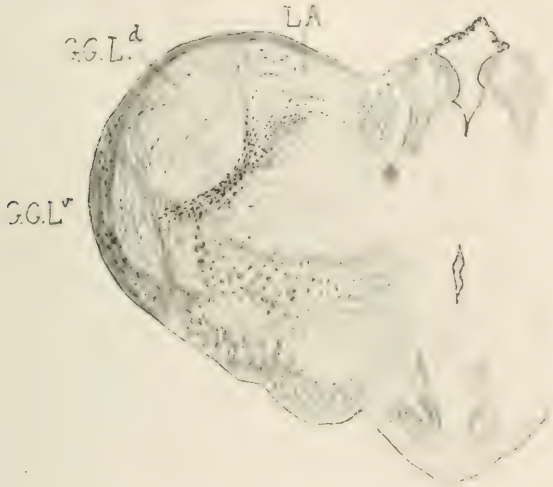


Fig. 9.ª—*G. G. L v*, ganglio geniculado lateral ventral; *G. G. L a*, ganglio geniculado lateral dorsal; *L. l*, ganglio lateral. Fibras degeneradas en el lateral y en la lámina blanca que separa el geniculado de los ganglios centrales. Los geniculados, apenas.

teral (porción *a*, la dorsal) las fibras degeneradas son no muy numerosas, pero constantes en todos los cortes, contrastando esto con la porción *b* del mismo ganglio que no las contiene. Los núcleos centrales y medios del tálamo no contienen fibras degeneradas.

En todos estos cortes las fibras degeneradas del hemisferio siguen siendo numerosísimas en los estratos, y se las ve en cortes anteriores que gran parte de ellas (no todas, pues muchas quedan en el hemisferio), a través de la cápsula interna, penetran en el tálamo, al que abordan por el núcleo reticular.

Resumen de la lesión y degeneraciones.—El instrumento que produjo la lesión penetró en el cerebro en sus regiones más dorsales en el

mismo ángulo del hemisferio, destruyendo el área 29 *d*. Un poco más adelante destruyó totalmente el área 29 *c*, en la cara interna del hemisferio, y se extendió un poco más externamente, produciendo una pequeña desorganización de las regiones más dorsales de la 18. Por delante se extendía sólo a la substancia blanca del hemisferio (región más dorsal), aunque no se distinguía bien por el ventrículo los límites que en este nivel debían asignarse a la lesión. Por dentro del hemisferio, y sin que podamos explicarnos cómo ocurrió, se produjo un reblandecimiento de cierta extensión, que comprendía las capas más superficiales del área 29 *e*.

Las degeneraciones secundarias arrancaban de la lesión y se las seguía en la substancia blanca hasta donde comenzaba la cápsula interna a través de la que pasaban al cerebro intermedio, entrando en él por el núcleo reticular.

En el tálamo había escasas fibras degeneradas en la radiación óptical El cuerpo geniculado lateral las contenía escasísimas. El núcleo latera. (porción caudal) las tenía constantes, aunque no muy numerosas, pero no en las otras porciones del mismo. El núcleo reticular mostraba numerosísimas. Los demás núcleos no las contenían.

Conejo c. c. número 35.—La lesión, al nivel aproximado de la lámina XVII de Winckler, es muy extensa y se halla situada en la cara externa del hemisferio. El área 18, así como también la 29, no han sido directa ni indirectamente afectadas en ningún corte. El área 17 debe estar afectada en los cortes más posteriores, pero sólo en su región más ventral y no muy extensamente. La lesión destruye el área 22 y parte de la 21, y desorganiza en una gran extensión toda la substancia gris, llegando a los estratos.

En el cerebro intermedio las fibras degeneradas existen en gran cantidad en la radiación óptica del mismo lado. El pie del pedúnculo las contiene muy numerosas en su región más dorsal.

Más anteriormente, al nivel de la lámina XVI del atlas de Winckler, la lesión es muy extensa y se halla emplazada entre las áreas corticales 22 y 21, avanzando en ellas hacia arriba y hacia abajo, pero no las destruye en su totalidad. En profundidad la lesión llega al ventrículo, destruyendo todos los estratos de substancia blanca en una cierta extensión.

El cerebro intermedio al citado nivel exhibe las radiaciones ópticas desarrolladísimas, dando toda la vuelta el tálamo por sus regiones latera-

les y dorsales y llegando hasta cerca de la región de la comisura posterior, que se ve a este nivel en toda su plenitud. El pulvinar forma una masa gris voluminosa situada dorsalmente, inmediatamente por debajo de las radiaciones ópticas y limitando por fuera con el ganglio geniculado lateral, muy desarrollado, situado también debajo de las radiaciones ópticas y separado de aquél por una lámina de substancia blanca. Las fibras degeneradas, gruesas y numerosísimas, se extienden a toda la radiación

Fig. 10.—Lesión extensa de la cara externa del hemisferio llegando al ventrículo.

óptica, llegando hasta el límite de la misma. El cuerpo geniculado externo a este nivel presenta pocas fibras degeneradas. El pulvinar, en toda la extensión de su masa gris, muy pocas; pero en su límite más interno, cerca del comienzo de la comisura posterior, donde posee una cierta cantidad de fascículos de substancia blanca, en éstos se ven esparcidas algunas fibras degeneradas, aunque más finas que las que predominan en la radiación óptica. El geniculado medio, pocas y dudosas.

En los cortes más anteriores, en una cierta extensión, se ve una cosa parecida. La radiación óptica del lado operado en toda su extensión contiene gran cantidad de fibras degeneradas. Algunas de éstas, al nivel del

cuerpo geniculado lateral, se separan y se las ve colocarse en las radiaciones blancas que atraviesan dicho ganglio. El pulvinar, en su límite más interno, tiene en los fascículos blancos de ese nivel fibras degeneradas finas; pero eso no se ve en el resto del núcleo.

Un poco más adelante (lámina XV de Winckler), donde ya hay ganglio de la habénula con fascículo de Meynert y núcleo medio, la radia-

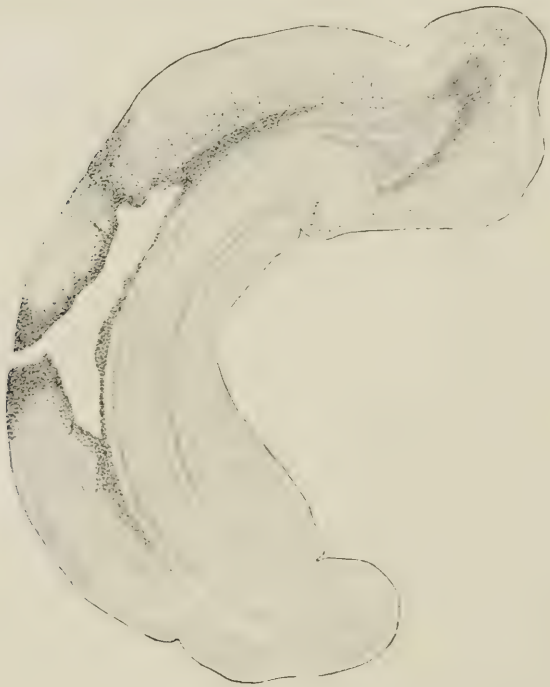


Fig. 11.—Lesión de la cara externa del hemisferio. Sitio donde la lesión es más extensa.

ción óptica está toda llena de fibras degeneradas. El ganglio geniculado lateral (porción dorsal) tiene muchísimas fibras degeneradas en los tractus blancos que lo atraviesan, y además de esto en su substancia gris contiene diseminadas fibras degeneradas finas. Estas fibras se hallan localizadas preferentemente en la mitad dorsoexterna del ganglio, y son más escasas en las regiones más profundas del mismo. La porción ventral del ganglio geniculado lateral contiene numerosas fibras degeneradas en los fascículos grises que lo atraviesan verticalmente en dirección ventrodorsal. Algunas fibras degeneradas se ven más inter-

namente al nivel de la lámina blanca que separa dicho ganglio del central del tálamo, formando aquélla a este nivel la porción más caudal del ganglio reticulado. Los núcleos centrales del tálamo no contienen fibras degeneradas. El núcleo lateral del tálamo, tanto en su porción *a* (la más dorsal) como la *b*, está lleno de fibras degeneradas finas. Más internamente, entre los fascículos de substancia blanca cortados transversalmente que existen en el ganglio medio, se ven fibras finas degeneradas. En el hemisferio la lesión está entre las áreas 22 y 21; es extensa, avanzando en

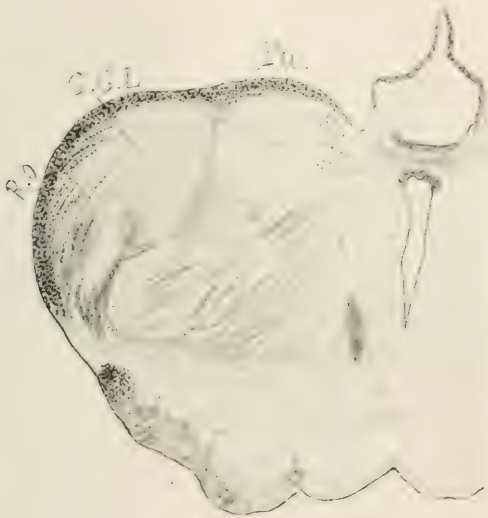


Fig. 12.—*k. O.*, radiación óptica con muchas fibras degeneradas; *G. G. L.*, geniculado lateral, con pocas fibras degeneradas a este nivel; *Pu.*, pulvinar sin fibras degeneradas.

ellas, y profunda, pues llega al ventrículo y lesiona, por tanto, todos los fascículos de substancia blanca. En el área 22 se ve avanzar a la lesión un poco más dorsalmente que en los cortes descritos, pero no llega ni con mucho a la región del área 17, situada más dorsalmente.

En todos los cortes a este nivel (un poco más adelante de la lámina XV de Winckler), los caracteres descritos se siguen viendo, pero un poco más acentuados. La lesión del hemisferio destruye el área 21 en sus regiones más dorsales, y la 22 en su mayor parte. Aquélla, dorsalmente, se extiende bastante; pero aún le falta un trecho para llegar a la región del área 17 (de ésta queda ya muy poco a este nivel). En la región del tálamo, la radiación óptica del lado correspondiente contiene en toda

su extensión una gran cantidad de fibras degeneradas gruesas. El cuerpo geniculado externo (porción dorsal) las contiene numerosísimas, no sólo esparcidas en todas sus radiaciones de substancia blanca, sino que todas sus regiones grises están llenas de fibras finas degeneradas. El sector ventral del cuerpo geniculado lateral tiene cada vez mayor cantidad de fibras degeneradas en sus manojos de fibras blancas; pero muy pocas en las regiones grises intermedias, lo que contrasta más comparándolo con la región dorsal del mismo ganglio. Las partes más caudales del ganglio re-

Fig. 13.—*L A*, ganglio lateral con numerosísimas fibras degeneradas; *G. G. L^v* y *G. G. L^d*, geniculados ventral y dorsal, con numerosísimas fibras degeneradas; *R. D.*, radiación óptica.

ticulado, situadas por dentro del precedente, contienen una gran cantidad de fibras degeneradas, las que se siguen viendo en la lámina medular media y en toda la substancia blanca que separa el ganglio ventral del lateral. A estas últimas fibras degeneradas se las ve prolongarse hasta el ganglio medio, región en la que se ven esparcidas numerosas fibras degeneradas de la variedad fina. La lámina de substancia blanca que separa el ganglio geniculado lateral (porción dorsal) del lateral contiene asimismo gran cantidad de fibras degeneradas. El núcleo lateral está lleno de fibras degeneradas, tanto en su porción *a* como en la *b*. Dichas fibras se las ve en los fascículos blancos que atraviesan transversalmente el núcleo y también en toda la substancia gris situada entre aquéllas. Dichas

fibras son de la variedad fina. Los demás ganglios del núcleo no contienen fibras degeneradas.

Aquí en la serie hay una pequeña laguna que no nos permite ver en toda su extensión hacia adelante las lesiones descritas.

La serie sigue donde ya comienza a marcarse en el hemisferio la cápsula interna, aunque aun a este nivel la misma no establezca una unión entre aquél y el tálamo. Es aproximadamente entre las láminas XIII y XIV de Winckler.

La lesión del hemisferio apenas existe y se localiza en el área temporal superior, no destruyendo ya la substancia blanca situada por debajo

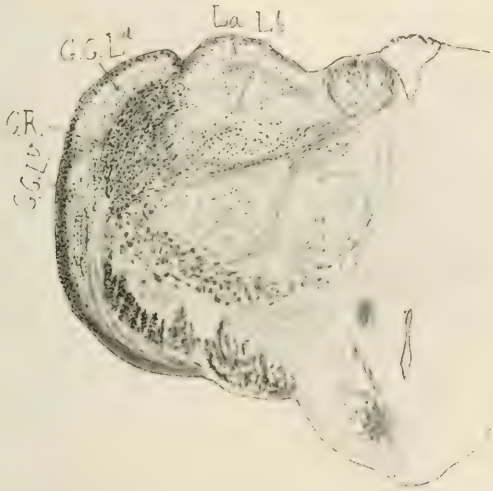


Fig. 14.—*La Lb*, las dos porciones del ganglio lateral con numerosas fibras degeneradas; *G. R.*, ganglio reticulado que las contiene en gran cantidad. En los geniculados también. El pie del pedúnculo en su porción más extensa las contiene.

más que en sus regiones más próximas a la substancia gris y en una extensión muy pequeña. Todos los estratos de substancia blanca contienen una cantidad enorme de fibras degeneradas de varios calibres, pero dominando la variedad gruesa. Donde va a comenzar la cápsula interna las digitaciones de substancia blanca están llenas de fibras degeneradas.

En el tálamo el núcleo reticular está en toda su extensión lleno de fibras degeneradas. Su número es enorme y da la impresión como si todas las del hemisferio pasasen a dicho ganglio. En sus partes más superficiales es donde de preferencia se acumulan, pero en todos sus fascicu-

los blancos se hallan en gran cantidad. El cuerpo geniculado lateral dorsal, que a este nivel casi existe, contiene numerosas fibras degeneradas. Lo que queda de radiación óptica a este nivel no las contiene, así como tampoco la cinta óptica situada ya ventralmente a este nivel. El núcleo lateral, que es muy voluminoso a este nivel, contiene numerosas fibras degeneradas, sobre todo de la variedad fina; pero son mucho más numerosas en su porción *b* o ventral, viéndoselas a este nivel que llegan al ganglio de las regiones profundas por los fascículos blancos del núcleo re-

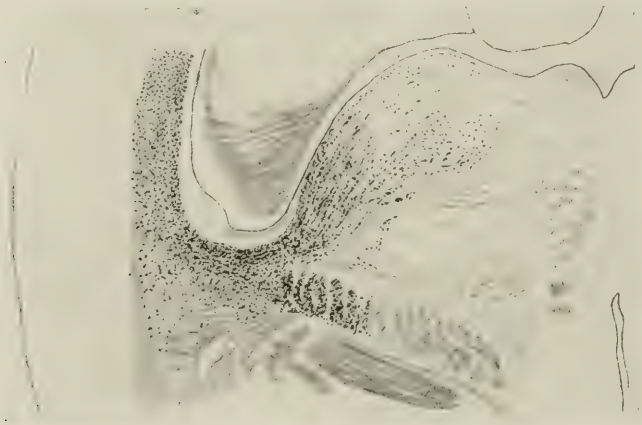


Fig. 15.—Paso de las fibras degeneradas del hemisferio al tálamo. Se las ve disponerse en el núcleo reticular, en el lateral y en el pie del pedúnculo.

ticular, que están llenos de fibras degeneradas. En los ganglios centrales del tálamo no se vè lesión de ningún género.

En cortes un poco más anteriores la lesión es cada vez más pequeña. Se limita a la parte alta de la región temporal y sólo desorganiza las capas más superficiales de la substancia gris. Las fibras degeneradas de la substancia blanca son numerosísimas, y se las ve cómo se acumulan en la cápsula interna que empieza a formarse, dando la vuelta al núcleo caudado. En el tálamo, en la región del núcleo reticular, numerosísimas, caminando siempre por sus fascículos de substancia blanca, y dejando libres los islotes de substancia gris circunscritos por aquéllos. El núcleo lateral contiene numerosas fibras degeneradas.

Un poco más anteriormente se las sigue viendo pasar a través de la cápsula interna al núcleo reticulado. El núcleo lateral cada vez contiene menos; los núcleos centrales del tálamo, ninguna.

Resumen de la lesión y degeneraciones secundarias.—El instrumento que destruyó la substancia cerebral hirió ésta mucho más lateralmente que en los conejos anteriores. La lesión principal se produjo entre las áreas 22 y 21 de Brodmann, destruyendo ambas en gran parte de su extensión. Verosímilmente, hacia atrás debió ser lesionada el área 17 de Brodmann, pero esto en una extensión muy pequeña. La lesión fué muy profunda, y en una cierta extensión no sólo destruyó la substancia gris, sino también la blanca, situada debajo, llegando al ventrículo. Esto último, en las partes anteriores de la lesión, se realizaba a un nivel bastante alto del área 22. Estos dos últimos detalles son de gran importancia, pues aunque gran número de áreas corticales quedaron intactas, por ejemplo, la 29 y la 18, fué destruído el sitio por donde forzosamente tiene que pasar su sistema de proyección para llegar al tálamo, lo cual no es de olvidar al interpretar los resultados.

Las degeneraciones secundarias halladas fueron las siguientes:

En el hemisferio la cantidad de fibras degeneradas de la substancia blanca era enorme. Dorsal, y sobre todo ventralmente a la lesión, llenaban la substancia blanca, y al ir a comenzar la cápsula interna se acumulan en ella, pasando al tálamo e ingresando en él por el núcleo reticular. Otras fibras degeneradas alcanzan a este nivel el pie del pedúnculo.

En el tálamo la radiación óptica contiene una cantidad extraordinaria de fibras degeneradas. Pero esto en las regiones más anteriores de la radiación no ocurre un poco posteriormente a la unión del hemisferio con el tálamo, donde el núcleo reticulado está bien desarrollado. La cinta óptica del lado correspondiente tampoco contiene fibras degeneradas.

El núcleo reticular está lleno de puntos negros, dando la impresión de que casi todas las fibras degeneradas de la substancia blanca hemisférica pasan por él, pero en su localización presentan ciertas particularidades. Se encuentran situadas en los fascículos de substancia blanca que hacia arriba y adentro atraviesan el ganglio y contrastando con esto apenas existen en los islotes grises limitados por aquéllas. Una cosa parecida ocurre con el cuerpo geniculado lateral ventral que, en contraposición con el dorsal, contiene gran cantidad de fibras degeneradas en los manojos de fibras que lo atraviesan de abajo hacia arriba, pero no en sus partes constituyentes de substancia gris. El cuerpo geniculado lateral dorsal contiene numerosísimas fibras degeneradas en sus partes de substancia blanca y gris. El ganglio lateral también contiene numerosas fibras degeneradas

que indudablemente llegan a él profundamente por la prolongación en dirección dorsal de los fascículos blancos del núcleo reticular. Es por esto que el núcleo lateral hacia su parte media (con dirección caudo-oral) contiene unas fibras degeneradas en su parte *b*, que es la más profunda, pero en las regiones más dorsales del ganglio las fibras degeneradas son muy poco frecuentes.

El pulvinar, en su parte más interna, cerca del origen de la comisura anterior, donde contiene una cierta cantidad de substancia blanca en los fascículos de ésta, exhibe algunas fibras degeneradas, pero de la variedad fina. Dichas fibras son muy poco numerosas.

El sistema córticotalámico de las áreas posteriores del cerebro.

El estudio detenido de las series que acabamos de describir nos permite poder entrar ya en la discusión de este punto y establecer algunos extremos que son de la mayor importancia.

¿Qué concordancia muestran los resultados obtenidos en nuestras experiencias con las opiniones que anteriormente existían sobre esta cuestión? Muy poca ciertamente, y esto es tanto más de tenerse en cuenta, cuanto que los trabajos que existen sobre esta cuestión son muy escasos.

La representación de las áreas posteriores del cerebro del conejo, en los núcleos del tálamo óptico, ha sido estudiada por Monakow [1] y por Winckler [2] en lo que respecta a las fibras tálamocorticales, y por Víctor Berl [3] por lo que hace referencia a las córticotalámicas. El trabajo fundamental de Nissl [4] por el momento no nos interesa tanto.

Los resultados de Winckler merecen ser comentados ligeramente. Winckler, en el cuerpo geniculado lateral del conejo distingue dos porciones, dorsal la una y ventral la otra, las cuales se distinguen perfecta-

[1] Monakow: «Weitere Mitteilungen über durch Extirpation circunscripter Hirnrindenregion bedingten Entwicklungshemmungen des Kaninchengehirns.» *Arch. f. Psych.*, tomo XII.

[2] Cornelio Winckler: *Manuel de Neurologie*, tomo I, pág. 77.

[3] Víctor Berl: *Loc. cit.*

[4] Nissl: Die Grosshirnanteile des Kaninchens.» *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten.* 1913.

mente entre sí, y lo que hace resaltar en los dibujos de su atlas, que son copia fiel de la realidad. Pero en cada uno de estos ganglios, y por las características de su constitución, distingue nuevamente dos porciones que designa con las letras *a* y *b*. Según las descripciones de su *Manual*, el cuerpo geniculado lateral dorsal contiene una parte lateral (segmento *a*) que se caracteriza porque contiene una porción de fascículos blancos que dividen la substancia gris en una serie de laminillas situadas entre aquéllos. Esta disposición falta en las regiones más profundas del ganglio, y por esta circunstancia de predominar la substancia gris y escasear la blanca ha sido bautizada esta región con el nombre de segmento *b* del ganglio geniculado lateral dorsal. El núcleo ventral del ganglio geniculado lateral es dividido por Winckler en dos porciones ó segmentos *a* y *b* que se distinguen el uno del otro porque la cantidad de fibras es mayor en el externo (segmento *a*).

¿Qué relaciones tienen con la corteza estas diversas masas grises que componen el cuerpo geniculado lateral? A las células de todos los núcleos se las puede hacer atrofiar si se ejecutan ablaciones amplias de la corteza, y si sólo queremos limitarnos a parte de ésta, aquéllas han de comprender cuando menos los dos tercios caudales de todo el *pallium* cerebral. La ablación practicada en un conejo recién nacido, al que por la misma se le despojó de toda la región del *pallium* indicada y del asta de Ammon, dió como resultado que a los ocho meses el estudio anatómico del tálamo mostrara una atrofia de las células de los cuatro segmentos del cuerpo geniculado lateral, y por añadidura del núcleo lateral. Otros núcleos permanecieron intactos, sobre todo los de la línea media y los ventrales, los que, en el sentir de Winckler, deben relacionarse con la corteza anterior y media. La gran extensión de la corteza, relacionada su estrecha conexión con las partes constituyentes del cuerpo geniculado lateral, hace suponer a Winckler (y en este punto estamos completamente a su lado) que el citado núcleo es poco probable que sólo sirva para la recepción de las excitaciones ópticas.

Pero Winckler ha profundizado más aún y pretendido averiguar las regiones de la corteza que se ponen en relación con cada uno de los segmentos del ganglio geniculado lateral. La destrucción del borde del hemisferio cerca de su límite posterior, y que comparando el esquema de la lesión de Winckler con el mapa cortical de Brodmann se ve que corresponde aproximadamente al área 29, trae como consecuencia a

la larga una atrofia de las células del segmento o del ganglio geniculado lateral dorsal. Las lesiones de las regiones laterales del hemisferio (aproximadamente las áreas temporales) trae como consecuencia la atrofia de las células del segmento *b* del ganglio geniculado lateral dorsal. La lesión del borde distal del hemisferio va seguida de la atrofia de las neuronas del segmento *a* del núcleo dorsal y de parte del *a* del ventral. Y una lesión situada un poco por delante de las áreas temporales ocasiona a la larga la atrofia de las células del segmento *b* ventral.

Si observamos los dibujos del grabado 37 del *Manual* de Winckler nos llamará la atención primeramente la circunstancia que la extensión de corteza que es preciso destruir para producir la atrofia de uno de los segmentos del cuerpo geniculado lateral es grande, y por otro lado, que cada una de las regiones de la corteza circunscrita por su representación en los citados ganglios, excepción hecha del área 29 (retroesplenialis de Brodmann), no corresponden en modo alguno con el mapa que del cerebro del conejo dan hoy los neurólogos que se han ocupado de los problemas citoarquitectónicos en este animal.

Y es asimismo curioso hacer notar que Winckler, a pesar de que ha practicado lesiones muy extensas de la corteza, para nada habla de lesiones atróficas en el núcleo lateral (que lo ha encontrado con alteraciones celulares en otro conejo al que hizo una amplia decortización), ni del cuerpo geniculado interno. Y esto último es tanto mucho más chocante cuanto que hace ya muchos años von Monakow [1] puso de manifiesto que la región del cuerpo geniculado interno del tálamo corresponde al área cortical auditiva de Munk [2]. En suma, lo que se sabe es poco preciso.

Y claro está que los estudios de Winckler no son la última palabra. Todos sabemos las enormes causas de error que existen trabajando con los métodos experimentales, a poco que se olvide cualquier circunstancia, lo cual no es difícil. Y el mismo Winckler se coloca aquí en una actitud de gran prudencia cuando dice que «el último esquema es tan sólo provisional, pues nueve casos no son bastantes para decidir una cuestión tan difícil».

[1] Von Monakow: *Loc. cit.*

[2] Hoy ésta ha variado bastante, pero de todos modos viene a corresponder aproximadamente a las áreas de la cara externa del hemisferio que han sido lesionadas en las experiencias de Winckler.

¿Cuáles son las conexiones de la corteza con estos núcleos estudiados, por lo que respecta a las fibras córticotalámicas? ¿Qué correlación existe entre las conexiones tálamocorticales y córticotalámicas? Contestar a estas cuestiones, que es lo que vamos a intentar ahora, es un poco difícil, sobre todo a la segunda, pues las conexiones tálamocorticales con toda exactitud no están establecidas, y algo parecido nos ha ocurrido a nosotros al querer establecer las córticotalámicas. Pero, como es natural, antes de ver de establecer el paralelo entre los dos sistemas vamos a describir las conexiones córticotalámicas tal como las han visto los demás y como a nosotros se nos han presentado.

Poco es lo escrito sobre conexiones córticotalámicas que por el momento nos sirve. Para nuestros fines lo único que podemos utilizar son los estudios de Berl [1], que han sido realizados en los conejos, pues los de Probst [2] los realizó el eminente neurólogo vienés en gatos.

Berl, después de destruir el cerebro occipital (en su trabajo no precisa más, ni trae dibujos que nos podrían hacer comprender mejor la región exacta a que se refiere) en varios conejos, los sacrificó a las cuatro semanas y los cerebros los estudió con el método de Marchi. En algunos enucleó un ojo para comparar las degeneraciones obtenidas en el tálamo con ambas clases de lesiones. Aparte de la existencia de una vía córticotectal que por aquel procedimiento pudo poner de manifiesto, halló que el cuerpo geniculado lateral está lleno de fibras degeneradas, pero que ocurre algo completamente diferente en los segmentos dorsal y ventral del mismo núcleo. La porción ventral no muestra degeneraciones, pero en la dorsal son numerosísimas. En lo que él llama núcleo dorsal del tálamo (creemos nosotros que se referirá al lateral del atlas de Winckler), en su estrato zonal mostraba numerosas fibras degeneradas que se hallaban esparcidas entre otras normales. Las fibras degeneradas van hasta el ganglio de la habénula sin alcanzarlo.

Ciertamente esta descripción no nos ilustra gran cosa. Por un lado no se describe con precisión las regiones del tálamo donde existen fibras degeneradas, y por el otro no se nos hace ver el sitio exacto de la lesión, las características de la misma, cómo todo esto puede influir en las degeneraciones obtenidas, etc... Y esto no hubiera sido difícil practicando cortes seriados.

[1] Víctor Berl: *Loc. cit.*

[2] M. Probst: *Loc. cit.*

Según nuestros estudios, los resultados a que podemos llegar en los diversos ganglios del tálamo serían los siguientes:

En todos los conejos las fibras degeneradas son constantes en el ganglio reticular (núcleo rayado o reticularis). Estas fibras degeneradas son extraordinariamente numerosas, y se las ve disponerse alineadas en las estrías blancas que recorren el núcleo hacia adentro en dirección dorsal, a las cuales debe el mismo su nombre. Todas estas fibras degeneradas proceden de la substancia blanca del hemisferio y pasan al tálamo por la parte más caudal de la cápsula interna, dando vuelta al núcleo caudado. La circunstancia de disponerse las gotas negras en los grupos de fibras del núcleo, el vérselas llegar de la substancia blanca del hemisferio, el ser éste el sitio preciso por el cual entran en el tálamo, y la poquísima substancia gris que contiene nos hace suponer que este ganglio fundamentalmente sirve como de paso para que a través de él las fibras córtico-talámicas lleguen a los ganglios correspondientes. Pero, ahora bien: ¿quiere esto decir que el ganglio reticulado esté desprovisto en absoluto de fibras tálamocorticales? Ciertamente no; hemos estudiado con detenimiento las regiones grises del ganglio, y, a decir verdad, no hemos visto en ellas con claridad una cosa parecida a lo que sucede con el ganglio geniculado externo que vamos a describir en seguida. En el ganglio reticulado terminan fibras nerviosas colaterales y terminales como con el método de Golgi ha puesto de manifiesto Ramón y Cajal. Pero si estas fibras realmente proceden de las áreas corticales posteriores no puede resolverse bien con el método de Marchi, por ser poco numerosas y ser, sobre todo, colaterales finas. La cantidad de fibras degeneradas que hemos hallado nosotros en el ganglio reticular varían según la extensión de la lesión de la corteza. En el cerebro c. c. 35, donde además de que toda la región temporal estaba desorganizada había que suponer que por lesionarse profundamente la substancia blanca y ser éste el único sitio por donde tenían que pasar de la corteza al tálamo las fibras de otras áreas prácticamente es como si se hubiera destruído éstas, el número de fibras degeneradas del núcleo citado era enorme. En los otros dos conejos, en que las lesiones eran mucho menos extensas, era menor.

No es sólo, en nuestro sentir, el núcleo reticulado el único sitio por donde las fibras del hemisferio van a parar a los ganglios correspondientes, sino que también, aunque en un grado menor, la radiación óptica desempeña un papel parecido, ya que en ella continúan una cierta can-

tidad de las fibras degeneradas de aquel ganglio. Estas fibras degeneradas de la radiación óptica que se extienden a toda ella están en su número en relación con el destrozo de la corteza, y por eso son numerosímas en el conejo c. c. 35, donde aquél es mayor. En este último conejo, que es el primero que estudiamos, la presencia de las degeneraciones en las radiaciones y en los núcleos del tálamo, lo que hasta cierto punto mostraba cierta semejanza con los dibujos de las preparaciones de Pawlow [1] y Ramón y Cajal [2], obtenidas en el método de Marchi después de enuclear un ojo, nos hizo suponer la posibilidad de que sin saber cómo hubiera sido herido de alguna manera incomprensible un nervio óptico, el quiasma o la cinta. Pero bien pronto tuvimos ocasión de convencernos de que esto no había tenido lugar, porque en las radiaciones ópticas del otro lado jamás encontramos degeneraciones secundarias, que se hubieran presentado de haberse lesionado el nervio del lado de la lesión o el quiasma, y por otro lado jamás hallamos fibras degeneradas en las cintas ópticas. El porqué el fenómeno se repetía en los otros conejos nos aferró más a la idea de que las degeneraciones de la radiación con lo que tenían que ver era con las lesiones de la corteza.

Parte de las fibras degeneradas de origen cortical que existen en las radiaciones ópticas están destinadas al tubérculo cuadrigémino anterior, de las que no nos ocuparemos aquí, y otras van a parar a los núcleos superficiales del tálamo, que son la parte dorsal del cuerpo geniculado externo lateral y el núcleo lateral. En todo el trayecto de la radiación óptica se ve cómo se desprenden fibras degeneradas que penetran en el cuerpo geniculado ventral y dorsal, siguiendo los manojos pararelos de fibras que dan a este núcleo su disposición característica.

Las degeneraciones del cuerpo geniculado externo merecen que nos detengamos en ellas un poco más. En los tres conejos nuestros son constantes, pero su número varía según la magnitud de la lesión. Donde las degeneraciones del cuerpo geniculado externo son más numerosas es en el conejo c. c. número 35, en el que se destruyó la región temporal, llegándose a la substancia blanca. En este cerebro las degeneraciones secundarias del geniculado lateral dorsal se localizan preferentemente en el segmento *a* del ganglio (el externo), y a las fibras se las ve penetrar en

[1] Pawlow: «Les connexions centrales du nerf optique chez le lapin.» *Le Neuraxe*, I.

[2] Ramón y Cajal: *Histologie du système nerveaux.*

el de la radiación óptica por las láminas de substancia blanca que se desprende de aquélla. En las regiones profundas del geniculado lateral dorsal (segmento *b*), las degeneraciones son mucho menos frecuentes. Esto contrasta con lo ocurrido en el conejo c. c. número 40, donde la lesión era muy poco extensa y circunscrita al área 29 en sus diversos sectores y algo las regiones más dorsales de la 18, donde las degeneraciones secundarias halladas en el geniculado lateral dorsal (segmento *a*) eran escasísimas y no existían en las regiones profundas del mismo (segmento *b*). En el conejo número 32 el cuerpo geniculado lateral dorsal contiene fibras degeneradas abundantes, que penetran en él por los manojos de fibras blancas que arrancan de la radiación óptica y que se distribuyen en sus regiones grises. En las regiones profundas del ganglio las fibras degeneradas son también numerosas. Aquí la lesión se extendía más al área 18.

¿Qué consecuencias debemos sacar de estos hechos? La primera, por el momento, por lo que hemos hallado—no quiere esto decir que tenga que ser así forzosamente, pues el material empleado no es muy numeroso—, es que no encontramos la separación establecida por Winckler, por lo que respecta a las fibras tálamocorticales, en un segmento *a* y otro *b* en el cuerpo geniculado lateral dorsal, cada uno de los que estaría representado en un sitio distinto de la corteza. Para nosotros el cuerpo geniculado lateral dorsal forma por el momento un solo ganglio, en el cual estaría representada principalmente el área 18, pues las degeneraciones son numerosísimas en él si se destruye la zona temporal con la substancia blanca situada debajo de ella (por donde pasan las fibras de proyección del área 18), y siguen siendo numerosas si sólo se lesiona el área 18 (conejo número 32), aunque también se lesione la 29; pero son escasísimas si la lesión ha recaído principalmente en la 29 y la lesión sólo ha desorganizado la 18 ligeramente o en la substancia blanca su sistema de proyección. (Sobre esto haremos más adelante una advertencia.) Claro está que si la zona temporal está o no representada también en el mismo ganglio no puede demostrarse, pero de nuestras experiencias por el momento sólo podemos sacar la conclusión que acabamos de hacer.

Otro es el problema en lo que se refiere al ganglio geniculado lateral ventral. En los conejos 32 y 35 estaba lleno de fibras degeneradas que ocupaban sus manojos de fibras blancas y con ellas se dirigían en dirección dorsal. Pero, ¿la substancia gris del ganglio recibía fibras? A esta pre-

gunta debemos responder de una manera idéntica que a la cuestión parecida que se nos ha presentado al hablar del ganglio reticulado. En nuestros conejos la presencia de fibras degeneradas de este ganglio coinciden con las del dorsal; por eso cuando aquéllas existían en el segundo eran abundantes en el primero, mientras que en el 40, donde apenas las había en el uno, eran muy raras en el otro. A esta coincidencia no podemos por el momento dar un gran valor. Puede muy bien ocurrir que para las fibras que estudiamos en estos momentos el geniculado lateral ventral sea una especie de núcleo reticulado, y sea un ganglio de paso para las fibras que hacia arriba se dirigieran al geniculado lateral dorsal. De una localización de regiones corticales en el mismo no podemos hablar, pues igual numerosas, aproximadamente, son las degeneraciones en él en los conejos 32 y 35, donde, sin embargo, las lesiones son bastantes diferentes en cuanto a su extensión cortical.

Lo que ocurre en el ganglio lateral es otro problema. En los tres conejos hemos encontrado que presentaba degeneraciones secundarias, aunque no con las mismas característica. En el conejo 40 sólo existían en su porción *a*, que es la más dorsal, mientras que faltaban en la ventral. Mucho más numerosas son en el conejo número 35, donde llenan tanto la porción *a* como la *b* del ganglio lateral. A las regiones profundas del ganglio las fibras degeneradas llegan por las láminas de substancia blanca profundas del tálamo que prolongan hacia atrás la substancia blanca del ganglio reticular.

La significación de las fibras degeneradas del ganglio lateral es difícil de establecer y es muy delicado el pronunciarse en un sentido. Winckler ha hecho atrofiar el citado ganglio por alteraciones extensas de las regiones posteriores del conejo recién nacido, y en este sentido concuerda con lo hallado por nosotros y por Berl para las fibras córticotalámicas. Pero ¿qué áreas corticales corresponden a determinadas regiones del núcleo? El hecho de aumentar sus degeneraciones, sobre todo en su sector profundo, en relación con la extensión de la lesión de la corteza, parece ser debido a que diversos segmentos de ésta estarían en relación con aquél; pero por lo que se refiere a un punto determinado del *pallium* que en el mismo se halla representado, queremos decir algo que, aun a título de hipótesis, merece discutirse. Pero aunque no nos atrevemos a decidirnos por el momento, hay grandes probabilidades de que sea así. Y es que en el núcleo lateral del tálamo se halla representada la región retroesplenial.

Algo sobre la significación de la corteza retroesplenial (area 29 de Brodmann).

El área retroesplenial de Brodmann se halla situada en el conejo en el borde superior del hemisferio (región caudal); se extiende por fuera a la superficie, donde limita con el área 18, y en la cara interna del mismo con la región amónica, con la que se confunde. Sobre lo que significa esta región se ha discutido mucho, y hoy siguen aún las opiniones un poco divididas. La corteza cerebral a este nivel tiene una cierta citoarquitectónica puesta de manifiesto hace ya años por Cajal [1] y Brodmann [2] entre otros, y a ella ha vuelto a dedicar Cajal [3] un importante trabajo; su mieloarquitectónica muestra ya también una porción de características. Por todo esto se la ha separado de las regiones corticales situadas en sus inmediaciones.

Para Ariëns Kappers [4] lo que significa esta región lo condensa en las siguientes líneas: «La región retroesplenial tiene que ver con el olfato. En los animales macrosmáticos ella es tan extensa como el archicostex que la rodea por su parte caudal.» El eminente neurólogo holandés, al pronunciarse en esta forma sobre la región retroesplenial, lo hace sobre toda ella, pues sólo habla de territorios *(Hauptgebiete)* y no de áreas o campos aislados de la misma *(Einzelfelder)*. Esto es de la mayor importancia, pues quizás en lo que llaman región retroesplenial los diversos campos o áreas que la integran, que tienen una distinta mielo y citoarquitectura, nada de particular tendría que su significación fuera diferente.

Realmente aquella opinión, en gran parte basada, como acabamos de ver, en los datos de la anatomía comparada, no es compartida por todo el mundo. Ramón y Cajal, en su recientísimo trabajo, aunque crea probable lo afirmado por Ariëns Kappers, dice: «Carecemos de datos clíni-

[1] Cajal: «Estructura de la corteza occipital inferior de los pequeños mamíferos.» *Anales de la Soc. esp. de Historia Natural,* 1893.

[2] Brodmann: *Vergleichende Lokalisationlehre der Grosshirnrinde,* 1909.

[3] Cajal: «Estudios sobre la fina estructura de la corteza regional de los roedores.—I. Corteza suboccipital (retroesplenial de Brodmann).» *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas,* 1922.

[4] Ariëns Kappers: *Die vergleichende Anatomie des Nervensystems des Wirbeltiere und des Menschen. II. Abschiff,* pág. 1175.

cos propios y de trabajos de experimentación anatomopatológica para justipreciar las referidas opiniones.» Y por si esto fuera poco, añade para terminar: «Mas para incluir definitivamente el campo 29 en el sistema de los centros olfativos y poder excluir en absoluto su carácter gustativo o cualquier otra actividad psíquica, es preciso emprender experimentos anatomopatológicos (no exentos, desgraciadamente, de dificultad, dada la posición profunda de la región), a fin de observar las vías centrífugas cuya degeneración provoca la ablación de la misma y el centro o centros talámicos afectos consecutivamente de atrofia. Porque es un hecho anunciado por diversos autores y confirmado anatómicamente por nosotros que toda área sensorial de la corteza (a excepción del asta de Ammon y focos olfativos secundarios) envía conductores descendentes, precisamente estrujados en el centro talámico donde concurren las vías sensoriales aferentes. (Este hecho ha sido demostrado por nosotros en el ratón para los focos talámicos y cuerpo cuadrigémino anterior del sistema visual y para el núcleo sensitivo del tálamo.) Si dichos experimentos fueran conducidos con destreza y fortuna sería posible quizás determinar de un golpe la estación secundaria subcortical de la vía sensorial relacionada con el campo 29 y la esfera cerebral de que parten esas fibras *córticotalámicas*, que no faltan acaso en ninguno de los núcleos del entrecerebro. La falta de conexiones con el tálamo podría considerarse como un indicio más de que el mencionado campo representa una estación olfativa terciaria.»

La condición requerida por nuestro maestro, tan sólo en parte la hemos podido llenar. La lesión del área 29 en el conejo c.c. 40 no se limitó a las partes de la misma situadas en la cara interna del hemisferio, que es como la experiencia hubiera sido más interesante, sino se circunscribió a la región de la misma designada en la nomenclatura de Winckler por 29 *d* y que por fuera limita con el área 18.

Los últimos estudios de Cajal sobre el área retroesplenial nos suministran un dato interesantísimo de capital importancia en la interpretación de las degeneraciones halladas por nosotros. Para Cajal, la región 29 *d* en el conejo no tiene los límites que Brodmann le asigna y que Winckler sigue admitiendo, sino que en la superficie dorsal del hemisferio se extiende más afuera, y su límite con el área 18 debe trasladarse más extensamente. Este detalle no se nos ha pasado, ya que en el conejo c. c. 40, donde herimos la región 29 *d*, hemos señalado también en las descripcio-

nes que fué lesionada algo la región más interna del área 18 (ateniéndonos a los límites señalados por Winckler); pero teniendo en cuenta aquella particularidad, esta última lesión disminuye extraordinariamente y apenas existe. Es ésta la razón por la que las degeneraciones talámicas de este conejo las referimos en su casi totalidad a lo ocurrido en el área 29 *d*, y sólo lo poquísimo hallado en el cuerpo geniculado lateral lo relacionamos con la pequeña desorganización que se produjo en el área 18.

Ahora bien: querer sacar consecuencias mayores de lo hallado por nosotros es prematuro. Si las degeneraciones numerosas halladas en el núcleo lateral *b* en el conejo 35 pueden ser debidas a la destrucción de fibras procedentes de unas regiones del área 29, y que han sido heridas por la gran lesión de la substancia blanca en el único sitio que aquéllos pueden seguir para llegar al tálamo (lo que prácticamente valdría tanto como destruir el área cortical que las origina) puede hipotéticamente admitirse. Pero como hipótesis tampoco es absurdo sospechar que muy bien pueden proceder de otras áreas corticales que estarían representadas en el citado núcleo. Lo extenso de la lesión poco nos permite inclinarnos, ni aun provisionalmente, en uno u otro sentido.

Si por otro lado, dada la no muy grande cantidad de fibras degeneradas halladas en el conejo c. c. 40, es posible que más regiones de la corteza estén representadas en el citado núcleo, es cuestión que conviene estudiar, y sobre la cual no nos podemos pronunciar en ningún sentido. Pero lo que sí nos conviene dejar sentado, por creerlo de interés, es que después de una lesión del área 29 *d* y *c*, ligeramente extendida a la región más interna de la 18, se hallan fibras degeneradas sólo en el ganglio lateral *a* del tálamo óptico.

ÍNDICE

Páginas.

M. von Lenhossék: Über den Sehnerv der Schlangen. (Con 5 figuras.) . . 1
Pedro Ramón y Cajal: El cerebro de os batracios. (Con 10 figuras.) . . . 13
Charles Schaffer: Contributions à l'histopathologie de la névrologie. (Con 8 figuras.). 61
Frederick Mott: The genetic origin of Dementia Praecox. (Con 7 figuras y dos láminas en color.) 73
Eugenio Tanzi: A che servono gli axoni centrifughi sulle vie di senso? . 93
C. S. Sherrington: Note on the after-discharge of reflex centres. . . . 97
A. P. Dustin: Sur les enclaves lipoïdiques du système nerveux central et les fonctions des plexus choroïdes. (Con 8 figuras.) 103
J. Boeke: Zur innervation der quergestreiften Muskeln bei den Ophidiern. «Terminazioni a grappolo». Sympathische innervation. (Con 8 figuras.) 113
Umberto Rossi: Le cosidette cellule nervose atipiche, le forme di continuità tra neuroni, la gigantocitosi della senilità e il loro probabile significato fisiologico. (Con 32 figuras.) 125
C. Judson Herrick: Functional factors in the morphology of the forebrain of fishes. (Con 32 figuras.) 143
J. Francisco Tello: Las diferenciaciones neuronales en el embrión del pollo, durante los cuatro primeros días de la incubación. (Con 37 figuras.) . 205
Ernesto Lugaro: Correlazione nervosa e correlazione umorale. . . . 250
C. U. Ariëns Kappers: Phenomena of neurobiotaxis in the optic system. (Con 33 figuras.) 267
P. del Río-Hortega: Constitución histológica de la glándula pineal.—I. Células parenquimatosas. (Con 20 figuras.) 315
M. G. Marinesco: Du rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de la vie. (Con 19 figuras.) 391
V. Babes: Quelques constatations faites sur la structure fine de la cellule nerveuse à l'occasion de la recherche du parasite de la rage. . . . 415
Domingo Sánchez y Sánchez: Investigaciones sobre la histolisis de los centros nerviosos de algunos insectos y su influencia en las metamorfosis. (Con 10 figuras.) 423
Emil Holmgren: Zur Kenntnis der Entwicklung der Geschmackorgane. (Con 18 figuras.) 455
Adhesión del Prof. Johnston. 475
J. Havet: La structure du système nerveux des actinies. Leur mécanisme neuro-musculaire. (Con 8 figuras.) 477

Páginas.

Max Bielschowsky und Richard Henneberg: Zur Histologie und Histogenese der zentralen Neurofibromatose. (Con 8 figuras.) 505

Fernando de Castro: Contribución al conocimiento de la inervación del páncreas. (Con 11 figuras.) 537

J. Ramón y Fañanás: Alteraciones del retículo de Golgi en la rabia. (Con 5 figuras.) 565

G. Pittaluga: Sobre el proceso de *cariosquisis* de los granulocitos neutrófilos y sobre la formación de los *pleocariocitos*. (Con 10 figuras.) . . . 579

José M. de Villaverde: Las conexiones córticotalámicas de algunas áreas del cerebro del conejo. (Con 15 figuras.) 591

QH
9
L5
t.1

Libro en honor de D.S.
Ramón y Cajal

BioMed

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY